



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Características clínicas y económicas asociadas a la diabetes tipo 2



A. Sicras-Mainar^{a,*}, R. Navarro-Artieda^b y J. Ibáñez-Nolla^c

^a Dirección de planificación, Badalona Serveis Assistencials SA, Badalona, Barcelona, España

^b Documentación médica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Dirección médica, Badalona Serveis Assistencials SA, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 21 de septiembre de 2013; aceptado el 3 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 18 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Síndrome metabólico;
Hipoglucemias;
Enfermedad
cardiovascular;
Costes sanitarios

Resumen

Objetivos: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) suele acompañarse de diversas comorbilidades que pueden incrementar el coste de su tratamiento. No conocemos estudios que hayan determinado los costes asociados al tratamiento de los enfermos con DM2 que, además padecen sobrepeso (SP), obesidad (OBE) o hipertensión arterial (HTA). Hemos examinado el gasto sanitario y la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en estos enfermos.

Pacientes y métodos: Diseño observacional-multicéntrico de carácter retrospectivo. Se incluyeron pacientes entre 40-99 años que demandaron atención durante 2010 en Badalona (Barcelona, España). Se establecieron 2 grupos de estudio: presencia-DM2 y ausencia-DM2 (referencia/control), y 6 subgrupos: DM2-solo, DM2-HTA, DM2-SP, DM2-OBE; DM2-HTA-SP y DM2-HTA-OBE. Las principales medidas fueron: comorbilidad, síndrome metabólico (SM), complicaciones (hipoglucemias, ECV) y costes (sanitarios; no-sanitarios). El seguimiento se realizó durante 2 años.

Resultados: Se reclutaron 26.845 pacientes. La prevalencia de DM2 fue del 14,0%. Los sujetos con DM2 mostraron mayor edad (67,8 vs. 59,7 años) y porcentaje de varones (51,3 vs. 43,0%), $p < 0,001$. La DM2 se asoció principalmente a OBE (OR: 2,8; IC 95%: 2,4-3,1), HTA (OR: 2,4; IC 95%: 2,2-2,6) y SP (OR: 1,9; IC 95%: 1,7-2,2). La distribución por subgrupos osciló entre el 6,7% para los enfermos que solo presentaban DM2, y el 26,1% para los diagnosticados de DM2-HTA-SP y el 34,1% para los que tenían DM2-HTA-OBE. El SM se identificó en el 75,4% y un 37,5% refirió algún episodio de hipoglucemia. El coste-total/paciente con DM2 al cabo de 2 años fue de 4.458€. Por subgrupos fue de DM2: 3.431€; DM2-HTA: 4.075€; DM2-SP: 4.057€; DM2-OBE: 4.915€; DM2-HTA-SP: 4.203€ y DM2-HTA-OBE: 5.02€ ($p < 0,001$). La tasa de ECV en los enfermos con DM2 fue del 4,7%, y del 1,7% en los que no padecían esta condición ($p < 0,001$).

Conclusiones: La OBE es una comorbilidad asociada a la DM2 que origina un mayor gasto sanitario que la HTA. La presencia de estas comorbilidades ocasiona mayores tasas de ECV.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asicras@bsa.cat (A. Sicras-Mainar).

KEYWORDS

Diabetes;
Metabolic syndrome;
Hypoglycemia;
Cardiovascular
disease;
Health care costs

Clinical and economic characteristics associated with type 2 diabetes**Abstract**

Objectives: Type 2 diabetes mellitus (DM2) is usually accompanied by various comorbidities that can increase the cost of treatment. We are not aware of studies that have determined the costs associated with treating DM2 patients with co-morbidities such as overweight (OW), obesity (OBE) or arterial hypertension (AHT). The aim of the study was to examine the health-related costs and the incidence of cardiovascular disease (CVD) in these patients.

Patients and methods: Multicenter, observational retrospective design. We included patients 40-99 years of age who requested medical attention in 2010 in Badalona (Barcelona, Spain). There were two study groups: those with DM2 and without DM2 (reference group/control), and six subgroups: DM2-only, DM2-AHT, DM2-OW, DM2-OBE; DM2-AHT-OW and DM2-AHT-OBE. The main outcome measures were: co-morbidity, metabolic syndrome (MS), complications (hypoglycemia, CVD) and costs (health and non-health). Follow-up was carried out for two years.

Results: A total of 26,845 patients were recruited. The prevalence of DM2 was 14.0%. Subjects with DM2 were older (67.8 vs. 59.7 years) and more were men (51.3 vs. 43.0%), $P < .001$. DM2 status was associated primarily with OBE (OR=2.8, CI=2.4-3.1), AHT (OR=2.4, CI=2.2-2.6) and OW (OR=1.9, CI=1.7-2.2). The distribution by subgroups was: 6.7% of patients had only DM2, 26.1% had DM2, AHT and OW, and 34.1% had DM2, AHT, and OBE. Some 75.4% had MS and 37.5% reported an episode of hypoglycemia. The total cost/patient with DM2 was €4,458. By subgroups the costs were as follows: DM2: €3,431; DM2-AHT: €4,075; DM2-OW: €4,057; DM2-OBE: €4,915; DM2-AHT-OW: €4,203 and DM2-AHT-OBE: €5,021, $P < .001$. The CVD rate among patients with DM2 was 4.7 vs. 1.7% in those without DM2 $P < .001$.

Conclusions: Obesity is a comorbidity associated with DM2 that leads to greater healthcare costs than AHT. The presence of these comorbidities causes increased rates of CVD.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen el principal origen de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados¹. La diabetes es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario debido al papel que desempeña como factor de alto riesgo cardiovascular². La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta a más del 7% de la población, y su incidencia se está incrementando especialmente en los países en desarrollo y entre la población adolescente³⁻⁸. Los programas de intervención dirigidos a incrementar el ejercicio, combinados con una alimentación adecuada, son eficaces para retrasar el desarrollo de la enfermedad en sujetos de riesgo⁹⁻¹¹. En este aspecto, el adecuado control metabólico es esencial para prevenir la aparición de las complicaciones microvasculares y macrovasculares que son, en última instancia, el origen principal de la morbilidad¹¹⁻¹⁹. En la DM2 la complicación aguda más frecuente es la hipoglucemia; especialmente en los pacientes tratados con insulina y/o sulfonilureas^{16-18,20}.

La diabetes es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, no solo por su alta prevalencia, sino también por las complicaciones agudas y crónicas que produce, por su elevada tasa de morbilidad y sus repercusiones en la calidad de vida, ocasionando un elevado consumo de los recursos sanitarios^{15-17,21-24}. Algunas estimaciones muestran que el coste anual de la diabetes solo en España oscilaría entre 710-2.873 millones de euros, lo que representaría un 1,5-6,2% del gasto sanitario público español²³. Aunque estas cantidades podrían estar muy subestimadas, ya que solo la DM2 tendría un coste anual de

2.403 millones de euros, según el estudio CODE-2²². En nuestro medio, el coste medio anual por paciente con DM2 varía entre los 1.088-5.279€²¹⁻²⁴.

A pesar de las numerosas evidencias disponibles de la enfermedad^{1,2,15-17}, no conocemos estudios que hayan determinado los costes asociados a las comorbilidades como sobrepeso (SP), obesidad (OBE) o hipertensión arterial (HTA), y el efecto de sus complicaciones (micro y macrovasculares). El objetivo del estudio fue evaluar las características clínicas (comorbilidades, síndrome metabólico [SM], control terapéutico, hipoglucemias y ECV) y económicas (uso de recursos y costes) asociadas a la DM2 según determinados patrones de comorbilidad, en situación de práctica clínica habitual en un ámbito poblacional.

Pacientes y métodos**Diseño y población de estudio**

Se realizó un estudio observacional, multicéntrico longitudinal, a partir de la revisión de los registros médicos de pacientes seguidos en régimen ambulatorio y hospitalario. La población de estudio estuvo formada por personas pertenecientes a 6 centros reformados de atención primaria (AP) gestionados por Badalona Serveis Assistencials SA. Se obtuvo información de los recursos consumidos de 2 centros hospitalarios: Hospital Municipal de Badalona y Hospital Germans Trias i Pujol (ingresos hospitalarios). La población asignada a los centros fue en su mayoría urbana, de nivel socioeconómico medio-bajo, con predominio industrial.

¿Qué sabemos?

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad con un elevado riesgo de padecer alguna enfermedad vascular, especialmente si se asocia a otros factores de riesgo cardiovasculares como obesidad e hipertensión arterial (HTA). No conocemos estudios que hayan determinado los costes de la DM2 cuando coexiste sobrepeso, obesidad o HTA.

¿Qué aporta este estudio?

El análisis de 3.760 enfermos con DM2 muestra que los costes asociados a la obesidad son mayores que a la HTA. La incidencia de enfermedad cardiovascular fue más de 2,5 veces mayor en los enfermos con DM2 que en los que no padecían esta condición.

Los Editores

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron a todos los pacientes que demandaron atención (año 2010) y que reunieron las siguientes características: a) edad entre 40-99 años; b) ambos sexos; c) estar diagnosticados de DM2 un mínimo de 12 meses antes del inicio del estudio; d) seguir de forma regular el protocolo/guía de riesgo cardiovascular establecido (con el objetivo de mejorar la calidad de los registros); e) estar en el programa de prescripciones crónicas para la obtención de las recetas médicas (con registro constatado de la dosis diaria, el intervalo de tiempo y la duración de cada tratamiento administrado), y f) que se pudiera garantizar el seguimiento regular de los pacientes. Fueron excluidos los sujetos trasladados a otros centros, los desplazados y los que fueron perdidos durante el periodo de seguimiento (24 meses; durante los años 2011 y 2012). También se excluyeron los sujetos que desarrollaron la DM2 antes de los 40 años y los de tipo 1.

Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y de las complicaciones

El diagnóstico de DM2 se obtuvo a partir de la Clasificación Internacional de la AP (CIAP-2)²⁵ (T90), y de la codificación de las altas hospitalarias y urgencias, según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.^a Revisión, Modificación Clínica; CIE-9-MC [250]). Durante el periodo de seguimiento se registraron: a) las hipoglucemias (a criterio médico; el registro de las hipoglucemias se obtuvo en las visitas habituales de seguimiento); b) las complicaciones microvasculares (retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética), y c) las infecciones genitourinarias. Los registros se obtuvieron de los motivos de consulta en los centros asistenciales, y/o de los protocolos clínicos informatizados durante el seguimiento.

También se contabilizaron los casos nuevos de ECV o renal establecida (complicaciones macrovasculares). Estos incluyeron: a) cardiopatías, como la isquemia cardiaca (códigos:

K74, K76; estable, inestable y otras), el infarto agudo de miocardio (K75) y la insuficiencia cardiaca (K77), según la definición de los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud; b) enfermedad cerebrovascular, como el ictus (isquémico o hemorrágico; según la *American Heart Association*) y el accidente isquémico transitorio (K90, K91); c) la enfermedad arterial periférica, y d) la enfermedad renal (nefropatía diabética o deterioro de la función renal [creatinina sérica: varones > 133]); mujeres > 124 mmol o filtrado glomerular < 60 ml/min. No se estandarizaron los resultados puesto que la pirámide poblacional distribuida por edad y género de los pacientes estudiados es parecida a la de la población de Cataluña. El seguimiento de los pacientes fue de 24 meses, por considerarse un periodo de tiempo suficiente, más robusto y homogéneo en la detección de episodios (complicaciones) y sus costes.

Descripción del tratamiento

Estudio no intervencionista, en el que se obtuvo la información de los pacientes tratados en el pasado con antidiabéticos según la *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC)²⁶ a criterio del médico. Se obtuvo la información de los siguientes antidiabéticos orales: a) metformina (A10BA); b) estimulantes de la liberación de insulinas: sulfonilureas (A10BB*) y glinidas (A10BX); c) glitazonas (A10BG*); d) inhibidores alfa-glucosidasas: acar-bosa (A10BF*) y miglitol (A10BF*), IDPP4 (A10BH*) e insulinas (todos los tipos) en monoterapia o en combinación (A10BD*).

Grupos de estudio

Se establecieron 2 grupos (presencia y ausencia de DM2 [grupo control o de referencia]) y 6 subgrupos: a) DM2 solo; b) DM2 y HTA; c) DM2 y SP; d) DM2 y OBE; e) DM2, HTA y SP, y f) DM2, HTA y OBE.

Variables sociodemográficas y de comorbilidad

Las principales variables de estudio fueron: edad (continua y por rangos), sexo y el tiempo de evolución de la DM2, así como los antecedentes personales obtenidos a partir de la CIAP-2²⁵: HTA, dislipemia (hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia), OBE, SP, tabaquismo, alcoholismo, todos los tipos de fallos orgánicos (cardíaco, hepático y renal), cardiopatía isquémica, accidente vasculocerebral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial, demencias o trastornos de la memoria, enfermedades neurológicas: enfermedad de Parkinson, epilepsia, esclerosis múltiple y otras enfermedades neurológicas; síndrome depresivo y neoplasias malignas. Como variable resumen de la comorbilidad general, para cada paciente atendido, se utilizó: a) el número de diagnósticos; b) el índice de comorbilidad de Charlson²⁷ como una aproximación a la gravedad del paciente, y c) el índice de casuística individual, obtenido a partir de los *Adjusted Clinical Groups* (ACG); un sistema de clasificación de pacientes por iso-consumo de recursos²⁸. El aplicativo ACG proporciona las bandas de utilización de recursos (BUR), con lo que cada paciente en función de su morbilidad general queda agrupado en una de

las 5 categorías mutuamente excluyentes (1: usuarios sanos o de morbilidad muy baja, 2: morbilidad baja, 3: morbilidad moderada, 4: morbilidad elevada, y 5: morbilidad muy elevada).

Parámetros bioquímicos y antropométricos, y definición de síndrome metabólico

Los parámetros bioquímicos y/o objetivos terapéuticos de control fueron: presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), índice de masa corporal (IMC, kg/m^2), glucemia basal (mg/dl), hemoglobina glucosilada (porcentaje, control metabólico: $\text{HbA1c} < 7\%$); triglicéridos séricos, colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en mg/dl. Estos parámetros se obtuvieron al inicio y final del estudio (seguimiento de 2 años). Se definió como SP un IMC entre 25-29,9 kg/m^2 y como OBE un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

La definición del SM se estableció cuando en un mismo individuo se cumplían 3 de los 5 criterios siguientes, modificados del Adult Treatment Panel (ATP) III²⁸: a) triglicéridos de 150 mg/dl o mayor; b) cHDL menor de 40 mg/dl en varones o menor de 50 mg/dl en mujeres; c) presión arterial sistólica/diastólica de 130/85 mmHg o mayor o en tratamiento antihipertensivo; d) glucemia basal en ayunas de 110 mg/dl o más; o en tratamiento hipoglucémico o diabetes previamente diagnosticada; y/o e) IMC de 28,8 kg/m^2 o superior. En este estudio se ha reemplazado uno de los componentes habituales de SM, la medición de la circunferencia de la cintura, por la determinación del IMC, lo que constituye uno de los criterios modificados del NCEP-ATP III²⁹. Se consideró que cumplía el criterio de componente individual de SM, un IMC superior o igual a 28,8 kg/m^2 . Este valor ha sido considerado equivalente al de adiposidad abdominal (perímetro de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres), criterio original seguido por diferentes autores³⁰.

Uso de recursos y modelo de costes

Se consideraron como costes directos sanitarios (costes directos) los relacionados con la actividad asistencial (visitas médicas, días de hospitalización, urgencias, solicitudes diagnósticas o terapéuticas, etc.), efectuadas por los profesionales; y como indirectos, los relativos a las pérdidas de productividad laboral (días de incapacidad laboral). El coste fue expresado en coste medio por paciente durante los 2 años de seguimiento del estudio (coste/unitario). Los diferentes conceptos de estudio y su valoración económica se obtuvieron de un estudio recientemente publicado³¹.

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis estadístico descriptivo-univariante e intervalos de confianza (IC) del 95%; y se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. En el análisis bivalente se utilizaron las pruebas de ANOVA, Chi-cuadrado, correlación lineal de Pearson y comparación de medias para grupos apareados. Se efectuó un análisis de regresión logística para obtener las variables asociadas al perfil de paciente (variable

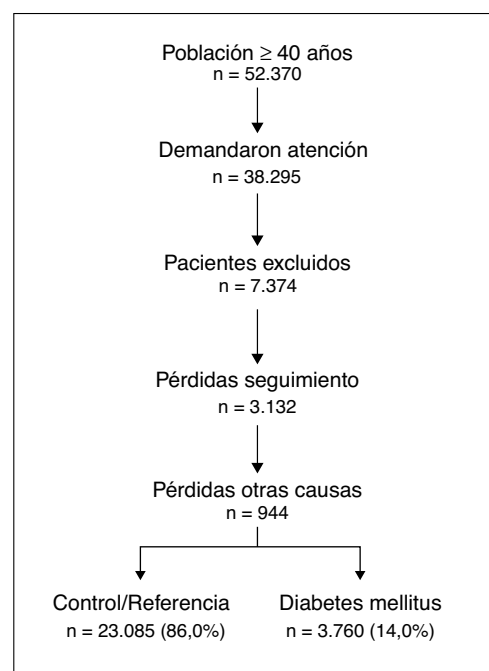


Figura 1 Esquema general del estudio.

dependiente), con procedimiento *enter* (estadístico: Wald). Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple (pasos consecutivos) para valorar las variables asociadas al coste sanitario. La comparación del coste ambulatorio y hospitalario se realizó según las recomendaciones de Thompson y Barber³²; mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA), con el sexo, la edad, las BUR, el índice de Charlson y el tiempo de evolución de la enfermedad como covariables (procedimiento: estimación de medias marginales; ajuste de Bonferroni). Se utilizó el programa SPSS® versión 17, estableciéndose una significación estadística para valores de $p < 0,05$.

Resultados

La población de estudio estuvo formada por 52.370 sujetos ≥ 40 años. De estos, 38.295 demandaron atención y, finalmente, se seleccionaron 26.845 pacientes. Por grupos de estudio un 14,0% ($N = 3.760$; IC 95%: 13,7-14,2%) pertenecieron al grupo con diagnóstico de DM2, y un 86,0% ($N = 23.085$) al grupo de referencia/control (fig. 1).

En la tabla 1 se describen las características basales de la serie estudiada según los grupos/subgrupos de pacientes. En el modelo de regresión logística, la DM2 se asoció mayoritariamente con la OBE OR = 2,8 (IC 95%: 2,4-3,1), la HTA OR = 2,4 (IC 95%: 2,2-2,6), y el SP OR = 1,9 (IC 95%: 1,7-2,2); y en menor probabilidad con la dislipemia OR = 1,5 (IC 95%: 1,4-1,7), la cardiopatía isquémica OR = 1,5 (IC 95%: 1,1-2,0), el accidente cerebrovascular OR = 1,4 (IC 95%: 1,1-1,8), los varones OR = 1,2 (IC 95%: 1,1-1,3) y la edad OR = 1,2 (IC 95%: 1,1-1,3), $p < 0,05$. La distribución del grupo de DM2 por subgrupos de factores fue la siguiente: 6,7% con DM2 solo ($N = 253$; IC 95%: 5,9-7,5%), 7,0% con DM2-HTA ($N = 263$; IC 95%: 6,2-7,8%), 15,4% con DM2-SP ($N = 579$; IC 95%: 14,2-16,6%), 10,7% con DM2-OBE ($N = 403$; IC 95%: 9,7-11,7%),

Tabla 1 Características basales de la serie estudiada

Grupos de estudio	Grupos generales			Subgrupos de estudio (comorbilidad asociada a la diabetes)					
	Total	Control	Diabetes	DM2 solo	DM2-HTA	DM2-SP	DM2-OBE	DM2-HTA-SP	DM2-HTA-OBE
Número de pacientes, (%)	N = 26.845 (100)	N = 23.085 (86,0)	N = 3.760 (14,0)	N = 253 (6,7)	N = 263 (7,0)	N = 579 (15,4)	N = 403 (10,7)	N = 980 (26,1)	N = 1.282 (34,1)
Características sociodemográficas									
Promedio de edad, años	60,9 (13,1)	59,7 (13,0)	67,8 (11,3)***	62,9 (14,0)	71,7 (10,4) ^a	64,2 (12,1)	63,1 (11,3)	70,3 (10,0) ^a	68,2 (10,0) ^a
Rangos									
40-54 años, %	35,6	39,5	12,0	29,2	3,8	23,7	22,3	5,2	7,0
55-64 años, %	25,8	26,3	22,6	25,7	16,3	28,2	32,8	17,1	21,6
65-74 años, %	19,9	18,2	30,0	20,6	24,0	26,4	28,5	30,8	34,6
75-99 años, %	18,7	16,0	35,4***	24,5	55,9	21,8	16,4	46,8	36,7
Sexo (mujeres), %	55,8	57,0	48,7***	44,3	50,6	33,3	46,7	45,1 ^a	59,5 ^a
Régimen de pensionista, %	48,6	44,0	76,3***	58,9	88,2 ^a	58,5	63,0 ^a	85,3 ^a	82,5 ^a
Comorbilidad general									
Promedio de diagnósticos	5,5 (3,5)	5,3 (3,4)	6,9 (3,7)***	5,3 (3,4)	7,6 (3,4) ^a	5,9 (3,1)	6,5 (3,5)	7,4 (3,6) ^a	7,1 (4,0) ^a
Índice de Charlson	0,3 (0,6)	0,2 (0,6)	1,0 (0,5)***	0,9 (0,6)	1,1 (0,5) ^a	0,9 (0,6)	0,8 (0,5)	1,0 (0,5) ^a	1,0 (0,5) ^a
Promedio de BUR	2,7 (0,7)	2,6 (0,8)	2,9 (0,6)***	2,8 (0,7)	3,0 (0,6) ^a	2,8 (0,6)	2,9 (0,6)	2,9 (0,6) ^a	3,0 (0,6) ^a
Comorbilidades asociadas									
Hipertensión arterial, %	36,7	31,7	67,2***	–	100,0	–	–	100,0	100,0
Dislipemia, %	46,3	43,5	63,5***	37,9	59,3 ^a	56,1 ^a	59,3 ^a	69,1 ^a	69,9 ^a
Sobrepeso, %	38,5	38,0	41,5***	–	–	100,0	–	100,0	–
Obesidad, %	28,3	25,7	44,8***	–	–	–	100,0	–	100,0
Fumadores activos, %	24,5	24,8	22,5**	33,6 ^a	17,1	29,7 ^a	26,3 ^a	21,4	17,7
Alcoholismo, %	2,8	2,7	3,6**	8,3 ^a	3,0	4,3	3,2	3,1	3,0
Cardiopatía isquémica, %	5,5	4,1	14,1***	8,3	11,8	14,0 ^a	14,1 ^a	13,9 ^a	15,9 ^a
Accidente cerebrovascular, %	7,0	5,6	15,7***	11,5	23,2 ^a	13,5 ^a	7,9	18,4 ^a	16,4 ^a
Evento cardiovascular, %	11,2	8,9	25,6***	17,4	29,7 ^a	23,5	19,6	28,0 ^a	27,5 ^a
Insuficiencias orgánicas, %	9,7	8,3	18,5***	11,1	23,2 ^a	9,2	12,2	21,0 ^a	23,2 ^a
Asma bronquial, %	4,7	4,7	5,0	1,6	3,8	4,1	5,2	4,3	6,9 ^a
EPOC, %	4,0	3,4	7,1***	5,5	5,7	6,9	5,7	7,0	8,3 ^a
Neuropatías, %	0,8	0,7	1,0	1,6	3,0 ^a	0,0	0,7	1,1	0,9
Demencias, %	1,6	1,3	3,2***	3,6	8,0 ^a	1,7	3,7	3,6	2,3
Trastornos psicóticos, %	1,2	1,2	1,1	1,6	0,8	0,7	1,7	0,8	1,2
Síndrome depresivo, %	17,8	17,4	19,9***	14,2	18,6	15,0	21,1 ^a	17,7	24,8 ^a
Neoplasias malignas, %	7,2	6,8	9,4***	8,7	12,9 ^a	7,6	10,4	9,2	9,5

BUR: bandas de utilización de recursos; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; OBE: obesidad; SP: sobrepeso. Valores expresados en porcentaje o media (desviación estándar).

Valor p global en la comparación general entre grupos: ^ap < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 en la comparación por pares.

En los subgrupos, diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control.

Tabla 2 Distribución de las complicaciones microvasculares, síndrome metabólico, medicación farmacológica e hipoglucemias de los pacientes con diabetes

Grupos de estudio Número de pacientes, %	Diabetes N = 3.760	DM2 solo N = 253	DM2-HTA N = 263	DM2-SP N = 579	DM2-OBE N = 403	DM2-HTA-SP N = 980	DM2-HTA-OBE N = 1.282
Tiempo desde el diagnóstico, años	8,5 (3,5)	6,5 (3,5)	8,7 (3,2) ^a	6,1 (2,9)	6,0 (3,3)	8,8 (2,9) ^a	8,9 (3,5) ^a
<i>Complicaciones microvasculares</i>							
Retinopatía diabética, %	22,1	15,1	19,3	14,1	13,9	19,0	23,2 ^a
Neuropatía diabética, %	3,4	2,3	2,9	2,1	2,1	3,0	3,5
Nefropatía diabética, %	2,2	1,5	1,9	1,4	1,3	1,9	2,3
Microalbuminuria, %	25,7	20,7	23,7	20,0	19,9	26,0 ^a	26,3 ^a
<i>Componentes del síndrome metabólico</i>							
IMC > 28,8 kg/m ² , %	63,4	11,6	14,6	49,6	100,0 ^a	51,1	100,0 ^a
Presión arterial > 130/85 mmHg	85,9	49,8	100,0 ^a	59,0	65,4	100,0 ^a	100,0 ^a
o tratamiento, %							
Triglicéridos > 150 mg/dl, %	35,6	19,0	26,1	33,4	38,1	34,6	41,8 ^a
Glucemia en ayunas > 110 mg/dl, %	88,9	88,4	89,2	88,3	88,0	89,3	89,1
HDLc < 40 varones o < 50 mujeres mg/dl, %	66,8	42,3	63,2	60,4	62,4	71,8 ^a	72,7 ^a
Prevalencia del síndrome metabólico, %	75,4	31,2	67,8	64,5	75,8 ^a	78,7 ^a	98,7 ^a
<i>Medicación farmacológica</i>							
Consumo de antidiabéticos, %	85,3	75,5	86,7	81,3	79,2	86,9 ^a	89,3 ^a
Metformina, %	68,7	52,4	68,0	65,0	71,8 ^a	73,0 ^a	74,0 ^a
Sulfonilureas, %	29,4	30,9	35,1 ^a	30,1	30,7	29,9	27,1
Glinidas, %	5,6	6,8	4,4	4,7	3,8	5,8	6,5
Glitazonas, %	1,4	0,0	0,0	1,1	1,3	1,8	1,9
Acarbosa, %	0,4	0,0	0,9	0,0	0,0	0,7	0,4
Miglitol, %	0,2	1,0	0,4	0,2	0,3	0,2	0,0
IDDP4, %	1,9	1,0	3,1	1,3	2,5	1,2	2,4
Metformina/glitazonas, %	1,8	0,5	0,9	1,3	2,2	1,5	2,4
Metformina/IDDP4, %	12,3	12,0	12,3	16,6	10,0	11,4	11,9
Insulina, %	22,3	23,9	22,7	22,5	24,8	20,5	25,5 ^a
<i>Terapia farmacológica</i>							
Monoterapia, %	1,4 (0,6)	1,4 (0,6)	1,4 (0,6)	1,4 (0,6)	1,5 (0,6)	1,4 (0,6)	1,5 (0,6)
Doble terapia, %	61,5	69,6	65,8	63,5	59,6	61,5	59,0
Triple terapia o superior, %	33,1	25,7	30,7	30,4	33,5	34,2	35,0
<i>Hipoglucemias (durante el seguimiento)</i>							
Con ingreso hospitalario, %	0,5	0,0	1,0	0,5	0,0	0,0	1,0
En urgencias hospitalarias, %	1,0	2,0	3,0	0,9	0,0	0,6	1,2
En atención primaria, %	34,1	37,3	46,0	35,1	35,5	39,4	33,6
Hipoglucemias total, %	37,7	39,2	48,0	36,0	35,5	39,9	35,0

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; IDDP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4; OBE: obesidad; SP: sobrepeso.

Prevalencia del síndrome metabólico en el grupo control: 21,6%; valores expresados en porcentaje o media (desviación estándar).

^a En los subgrupos, diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo general de diabetes.

26,1% con DM2-HTA-SP (N = 980; IC 95%: 24,7-27,5%) y 34,1% con DM2-HTA-OBE (N = 1.282; IC 95%: 32,6-35,6%).

La distribución de las complicaciones microvasculares, la prevalencia del SM, la medicación farmacológica antidiabética y las hipoglucemias de los pacientes con DM2 se detallan en la [tabla 2](#). La prevalencia del SM en la DM2 fue del 75,4% (IC 95%: 74,0-75,8%), siendo mayor en los subgrupos DM2-OBE (75,8%), DM2-HTA-SP (78,7%) y, sobre todo, en DM2-HTA-OBE (98,7%), $p < 0,01$, respectivamente. El consumo de antidiabéticos fue del 85,3% y el de hipoglucemias del 37,5% (en AP: 41,3%). En el grupo control cabe destacar una

reducción de los niveles de triglicéridos (118,6 vs. 115,2 mg/dl; $p < 0,001$) y de colesterol total (209,8 vs. 207,3 mmHg; $p < 0,001$); mientras que el grupo con DM2 muestra unas reducciones superiores (150,8 vs. 141,8 mg/dl; $p < 0,001$) y de colesterol total (191,1 vs. 182,0 mmHg; $p < 0,001$). Estas diferencias también se mostraron en todos los subgrupos analizados. El 60,0% de los pacientes con DM2 mostraron un adecuado control metabólico (IC 95%: 58,4-61,6%).

Los sujetos con DM2 en comparación con los del grupo control/referencia utilizaron más visitas médicas

Tabla 3 Modelo de costes brutos y corregidos (seguimiento de 24 meses) según los grupos de estudio (en euros)

Grupos de estudio	Control	Diabetes ^a	DM2 solo	DM2-HTA	DM2-SP	DM2-OBE	DM2-HTA-SP	DM2-HTA-OBE
<i>Modelo de costes sin corregir</i>								
Costes sanitarios	1.591 (1.847)	3.938 (3.039)***	2.896 (2.390)	4.055 (2.719)	3.012 (2.335)	3.497 (2.964)	4.053 (3.222)	4.590 (3.194)
Costes en atención primaria	1.478 (1.618)	3.504 (2.453)***	2.558 (2.114)	3.704 (2.488)	2.715 (2.046)	3.093 (2.467)	3.562 (2.300)	4.091 (2.608)
Visitas médicas	358 (328)	624 (455)***	509 (386)	706 (516)	491 (340)	560 (458)	651 (445)	689 (486)
Pruebas de laboratorio	163 (136)	292 (184)***	244 (180)	334 (189)	255 (176)	263 (175)	317 (183)	299 (184)
Radiología convencional	86 (89)	88 (89)*	69 (84)	85 (86)	81 (83)	91 (88)	87 (89)	95 (92)
Pruebas complementarias	55 (87)	114 (124)**	96 (123)	119 (127)	106 (126)	106 (113)	116 (125)	122 (125)
Medicamentos (todos)	817 (1.357)	2.386 (2.182)**	1.640 (1.912)	2.460 (2.189)	1.781 (1.839)	2.072 (2.186)	2.391 (2.051)	2.885 (2.340)
Antidiabéticos	–	722 (936)	625 (821)	525 (640)	677 (848)	734 (979)	593 (774)	898 (1.104)
Costes en atención especializada	113 (615)	434 (1.302)***	338 (825)	351 (620)	297 (980)	404 (1.026)	491 (1.747)	499 (1.284)
Días de hospitalización	51 (560)	188 (1.213)***	138 (747)	90 (484)	113 (948)	153 (905)	260 (1.675)	209 (1.161)
Visitas médicas	25 (164)	127 (310)***	97 (280)	123 (314)	86 (165)	127 (288)	114 (265)	163 (389)
Urgencias	37 (100)	119 (160)***	103 (154)	139 (172)	98 (124)	123 (173)	117 (154)	128 (172)
Costes no sanitarios (productividad)	1.054 (4.797)	969 (5.738)	920 (4.746)	487 (3.680)	1.406 (6.431)	1.683 (7.598)	708 (4.712)	856 (5.942)
Costes totales	2.645 (5.168)	4.908 (6.445) ***	3.816 (5.327)	4.543 (4.523)	4.418 (6.850)	5.180 (8.126)	4.761 (5.678)	5.446 (6.700)
<i>Modelo de costes corregidos^b</i>								
Costes sanitarios	1.783	3.230***	2.527	3.081	2.556	3.159	3.157	3.766
IC 95%	1.756-1.809	3.163-3.297	2.286-2.767	2.848-3.313	2.387-2.725	2.969-3.348	3.034-3.281	3.655-3.876
Costes en atención primaria	1.650	2.870***	2.238	2.831	2.310	2.794	2.760	3.355
IC 95%	1.628-1.672	2.814-2.927	2.035-2.440	2.634-3.026	2.167-2.452	2.634-2.954	2.655-2.863	3.261-3.448
Coste en medicamentos (todos)	899	1.859	1.406	1.701	1.469	1.850	1.696	2.252
IC 95%	868-929	1.818-1.899	1.305-1.506	1.611-1.791	1.369-1.569	1.780-1.920	1.613-1.779	2.162-2.342
Coste en antidiabéticos	–	563	536	363	558	655	421	701
IC 95%	–	522-603	435-636	273-453	458-658	585-725	337-504	611-791
Costes en atención especializada	133	360***	289	250	246	364	398	411
IC 95%	122-143	333-387	191-386	156-345	177-315	287-441	347-448	366-456
Costes no sanitarios (productividad)	1.001	1.228	904	994	1.501	1.756	1.046	1.255
IC 95%	934-1.069	1.056-1.400	281-1.527	391-1.597	1.062-1.938	1.265-2.247	726-1.365	969-1.542
Costes totales	2.784	4.458***	3.431	4.075	4.057	4.915	4.203	5.021
IC 95%	2.710-2.858	4.269-4.647	2.709-2.857	3.416-4.735	3.577-4.536	4.378-5.452	3.853-4.553	4.708-5.334

Valores expresados en media (DE); DE: desviación estándar; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; OBE: obesidad; SP: sobrepeso.

En los subgrupos existen diferencias significativas respecto al grupo control en todos los componentes, excepto en los días de incapacidad laboral.

^a Valor p global en la comparación general entre grupos: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 en la comparación por pares.

^b Modelo de ANCOVA: los contrastes se basan en las comparaciones por pares, linealmente independientes, entre las medias marginales estimadas.

en AP (26,9 vs. 15,4; $p < 0,001$), días de hospitalización (0,6 vs. 0,2; $p = 0,001$) y visitas en atención especializada (1,2 vs. 0,2; $p < 0,001$). No hubo diferencias en los días de incapacidad laboral. Por subgrupos de DM2, el uso de recursos fue más destacado en los pacientes con DM2-HTA-SP y DM2-HTA-OBE. El modelo de costes brutos y corregidos (por covariables) según los grupos de estudio, se describe en la [tabla 3](#). En los costes sanitarios, el 89,0% correspondieron a costes en AP (medicación: 60,5%, visitas médicas: 15,8%) y el 11,0% en atención especializada (visitas médicas: 3,2%). El promedio/unitario de los costes totales de los sujetos con DM2 en comparación con el de control/referencia fueron superiores (4.908€ frente a 2.645€; $p < 0,001$). En el modelo corregido (ANCOVA) fueron de 4.458€ (IC 95%: 4.269-4.647€) vs. 2.784€; (IC 95%: 2.710-2.858€); $p < 0,001$. Además, los costes sanitarios de los pacientes con DM2 fueron superiores en los sujetos con mal control metabólico (HbA1c $< 7\%$; 4.118 vs. 3.406€, $p < 0,001$), la presencia de SM (4.128 vs. 3.048€, $p < 0,001$) y/o presentar antecedentes de ECV previo (5.448 vs. 3.418€, $p < 0,001$).

Los pacientes con DM2 en comparación con el grupo control mostraron mayores tasas en todos los episodios; destacando los ECV (4,7 vs. 1,7%, $p < 0,001$), insuficiencia renal (1,8 vs. 0,6%, $p < 0,001$) e infecciones genitourinarias (11,2 vs. 8,6%, $p < 0,001$). Por subgrupos (DM2 solo, DM2-HTA, DM2-SP, DM2-OBE, DM2-HTA-SP y DM2-HTA-OBE), las tasas de ECV fueron del 4,7; 4,6; 2,1; 5,0; 4,8 y 5,6%, respectivamente ($p < 0,001$), las de insuficiencia cardíaca del 1,6; 0,8; 1,2; 1,5; 1,8 y 2,6%, respectivamente ($p < 0,001$), las de insuficiencia renal del 0,1; 1,9; 0,3; 1,0; 3,4 y 1,9%, respectivamente ($p < 0,001$), y las de infección genito-urinaria del 10,7; 13,7; 8,3; 9,2; 11,1 y 12,7%, respectivamente ($p < 0,001$). Las diferencias fueron estadísticamente significativas en los subgrupos DM2-HTA-SP y DM2-HTA-OBE (en todos los episodios).

En el modelo de regresión logística (corregido por covariables), la presencia de ECV en los pacientes diabéticos se asoció al bajo control metabólico de la DM2 (OR=2,8); al sexo masculino (OR=2,3); OBE (OR=1,8); dislipemia (OR=1,7); HTA (OR=1,5), y SP (OR=1,4). Mientras que las hipoglucemias se asociaron con dislipemia (OR=1,5), OBE (OR=1,7) y la comorbilidad general (índice de Charlson, OR=1,3). A su vez, los costes sanitarios (corregido por covariables) se asociaron a los ingresos hospitalarios ($\beta = 0,432$), la edad ($\beta = 0,196$), la OBE ($\beta = 0,117$), el mal control metabólico ($\beta = 0,093$) y la hipoglucemia ($\beta = 0,052$).

Discusión

Este estudio demuestra que los pacientes con DM2 presentan una elevada asociación con la OBE, HTA y SP, circunstancia que puede ocasionar mayores tasas de ECV (complicaciones) y costes sanitarios durante la progresión de la enfermedad. La singularidad del estudio reside en la medida conjunta de las variables analizadas (control metabólico, complicaciones y costes), por lo que puede considerarse como una fortaleza del estudio.

Los resultados del estudio resaltan la asociación de la DM2 con el SP, la OBE y la HTA^{8-11,13,14,17}. Llama la atención que el grupo con DM2-HTA-OBE fue más prevalente que el de DM2-HTA-SP; esta circunstancia podría ser debida a un efecto

casual, aunque la explicación más plausible consistiría en que en el subgrupo con SP son pacientes de mayor edad, y podrían presentar una reducción del tejido adiposo^{12,13}. Los resultados observados de la prevalencia del SM son consistentes con otros estudios publicados^{33,34}; mientras que los del control metabólico son parecidos o ligeramente superiores a los datos consultados en la literatura^{13,14,35,36}. Esta circunstancia puede ser debida a que nuestros datos son de más reciente aparición; no obstante, aun queda un cierto margen de mejora, tal como se indica en las sociedades científicas^{15,16}. La DM2 es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, por las complicaciones que produce y un elevado consumo de los recursos sanitarios que genera^{15,16}. Las tasas de hipoglucemias fueron del 37,5%; y no hubo diferencias entre los subgrupos estudiados, por lo que podría suponerse que el perfil de tolerancia y seguridad (propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas) de los pacientes, junto a la distribución de los IDPP4 fue parecido entre los subgrupos analizados.

El análisis de los costes debe ser interpretado como una fortaleza del estudio. Estos se asociaron a los ingresos (ECV), la edad, la OBE, el mal control metabólico y la hipoglucemia. En este sentido, los limitados estudios existentes muestran que cuanto mayor sea el cumplimiento y el control metabólico de estos pacientes, menor es el riesgo de hospitalización³⁷. No obstante, la variabilidad en los estudios revisados fue alta, circunstancia que dificulta la comparación de los resultados. En general, nuestros resultados son consistentes con estos estudios^{22,23}, destacando la asociación de la hipoglucemia con los costes³⁸⁻⁴⁰. Ballesta et al.⁴¹ en una muestra de 517 pacientes con DM2, estimaron un coste anual directo asociado a la diabetes de 2.504€. Los autores encontraron una asociación significativa entre los costes totales asociados a la DM2 y las variables tiempo de evolución de la diabetes, valor promedio de la HbA1c y presencia de complicaciones. Giorda et al.⁴², reafirman la tesis que una terapia eficaz con un buen control metabólico puede reducir el riesgo de complicaciones y representa una estrategia válida desde un punto de vista económico. Con las limitaciones comentadas con anterioridad, nuestros resultados estarían en consonancia con los datos revisados⁴³.

Las posibles limitaciones del estudio inciden en el diagnóstico preciso de la DM2, el posible sesgo de clasificación de los pacientes y en la medida operativa de los costes, atribuibles al sistema de información desarrollado. Otras limitaciones del estudio consisten en la falta de medida de algunas variables (cumplimiento terapéutico, nivel socioeconómico, etc.), aunque su distribución también debería de ser parecido en los grupos de estudio (variables clínicas) analizados. Otra limitación del estudio se refiere a la medida de la hipoglucemia, puesto que solo se identificaron los episodios en los que el paciente requirió asistencia sanitaria y esta quedó documentada, por lo que podría hacer un infradiagnóstico de los casos. Desde un punto de vista estrictamente farmacoeconómico parece mucho más atractivo analizar el gasto en función de los parámetros que potencialmente pudieran ser modificables como la presencia o no de hipoglucemias, el control metabólico o incluso el control de otros factores de riesgo asociados, por lo que esta circunstancia podría interpretarse como una limitación del estudio. Otra de las limitaciones del estudio está en relación con el control metabólico; de forma general se considera

un buen control metabólico $A1c < 7\%$, pero esto está en discusión hoy en día en función de la actual recomendación de individualizar los objetivos. Otra limitación del estudio podría deberse a no haber incluido a los pacientes con DM2 y a los de edad inferior a 40 años, aunque su repercusión es escasa.

Las perspectivas futuras que nos ofrece este estudio se centran en replicarlo en otras instituciones sanitarias, así como mejorar las estrategias realizadas por equipos pluridisciplinarios que promuevan intervenciones efectivas en la reducción de la OBE, en las que los pacientes estén altamente comprometidos en su autocuidado. En conclusión, la DM2 tiene una asociación importante con la OBE, HTA y SP. La DM2-OBEs origina más coste que la DM2-HTA. La presencia de estos factores en la DM2 puede ocasionar mayores tasas de ECV y costes sanitarios en el sistema nacional de salud.

Financiación

Trabajo financiado por Bristol-Myers Squibb y Astra-Zeneca.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Concepción y diseño del manuscrito: A. Sicras, R. Navarro y J. Ibáñez.

Recogida de los datos: A. Sicras.

Análisis e interpretación de los datos: A. Sicras.

La redacción, revisión y aprobación del manuscrito remitido: A. Sicras, R. Navarro y J. Ibáñez.

Bibliografía

1. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: Morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med*. 2009;25:563–77.
2. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff Jr DC, Hayman LL, et al., American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology, and Stroke Council. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;23:967–90.
3. Martin S, Schramm W, Schneider B, Neeser K, Weber C, Lodwig V. Epidemiology of complications and total treatment costs from diagnosis of Type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:495–501.
4. Martín Martínez MA, Carmona Alférez R, Prado Galbarro FJ, Sarria Santamera A. Incidence and prevalence of diabetes in an adult population of Madrid (Spain): A study using computerized medical records in primary care. *Gac Sanit*. 2013;27:284–5.
5. Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H, Martínez Cortés M, Donoso Navarro E, Nogales Aguado P, et al. Prevalence of diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in the adult population of the autonomous region of Madrid (Spain): The PREDIMERC study. *Gac Sanit*. 2010;24:233–40.
6. Sans S, Padró T, Tuomilehto J, Badimon L. Incidence of diabetes and serum adipokines in Catalan men: The ADIPOCAT study. *Ann Med*. 2013;45:97–102.
7. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:352–5.
8. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al., Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378:31–40.
9. Astrup AS. Cardiovascular morbidity and mortality in diabetes mellitus: Prediction and prognosis. *Dan Med Bull*. 2011;58:B4152.
10. Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J, et al., Diabetes Study Group in Primary Health Care (GEDAPS: Grup d'Estudi de la Diabetis a l'Atenció Primària de Salut, Catalan Society of Family and Community Medicine). Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract*. 2012;66:289–98.
11. Burgmann K, Fatio SA, Jordi B, Rutishauser J. Medical care of type 2 diabetes mellitus in light of international and national recommendations: A retrospective analysis. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13871.
12. Joy SM, Little E, Maruthur NM, Purnell TS, Bridges JF. Patient preferences for the treatment of type 2 diabetes: A scoping review. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:877–92.
13. American Diabetes Association Task Force for Writing Nutrition Principles and Recommendations for the Management of Diabetes and Related Complications. American Diabetes Association position statement: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc*. 2002;102:109–18.
14. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Sociedad Española de Diabetes. Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Rev Clin Esp*. 2011;211:147–55.
15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al., American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364–79.
16. Rydén L, Standl E, Bartnik M, van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al., Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88–136.
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al., The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
18. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R, et al., American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus of the

- American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193–203.
19. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999;281:2005–12.
20. Ávila-Fematt FM, Montaña-Álvarez M. Hypoglycemia in the elderly with diabetes mellitus. *Rev Invest Clin*. 2010;62:366–74.
21. González P, Faure E, del Castillo A, Grupo de Trabajo para el Estudio del Coste de la Diabetes. Cost of diabetes mellitus in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:776–84.
22. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit*. 2002;16:511–20.
23. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García LM, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, López-González AA. Costs of temporary disability in Spain related to diabetes mellitus and its complications. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:447–55.
24. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434–44.
25. Lamberts H, Wood M, Hofmans-Okkes ÍM, editores. *The International Classification of Primary Care in the European Community. With a multi-language layer*. Oxford: Oxford University Press; 1993.
26. WHO; 1991. *The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*.
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
28. Weiner JP, Starfield BH, Steinwachs DM, Mumford LM. Development and application of a population-oriented measure of ambulatory care case-mix. *Med Care*. 1991;29:452–72.
29. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
30. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414–9.
31. Sicras Mainar A, Roldán Suárez C, Font Ramos B, Navarro Artieda R, Ibáñez Nolla J. Consecuencias clínicas y económicas de la combinación de metformina con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2013;213:377–84.
32. Thompson SG, Barber JA. How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *BMJ*. 2000;320:1197–200.
33. Matikainen N, Taskinen MR. Management of dyslipidemias in the presence of the metabolic syndrome or type 2 diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14:721–31.
34. Goldberg RB, Mather K. Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2077–90.
35. Wang CC, Reusch JE. Diabetes and cardiovascular disease: Changing the focus from glycemic control to improving long-term survival. *Am J Cardiol*. 2012;110 Suppl 9:58B–68B.
36. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012;172:761–9.
37. Breitscheidel L, Stamenitis S, Dippel FW, Schöffski O. Economic impact of compliance to treatment with antidiabetes medication in type 2 diabetes mellitus: A review paper. *J Med Econ*. 2010;13:8–15.
38. Wild H. The economic rationale for adherence in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care*. 2012;18 Suppl 3:543–8.
39. Shetty S, Secnik K, Oglesby AK. Relationship of glycemic control to total diabetes-related costs for managed care health plan members with type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm*. 2005;11:559–64.
40. Dilla T, Valladares A, Nicolay C, Salvador J, Reviriego J, Costi M. Healthcare costs associated with change in body mass index in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain: The ECOBIM study. *Appl Health Econ Health Policy*. 2012;10:417–30.
41. Ballesta M, Carral F, Grupo de diabetes de la SAEN. Costes directos e indirectos de la diabetes mellitus tipo 2. *Avances en Diabetes*. 2002;18 Supl 1:S20–7.
42. Giorda CB, Manicardi V, Diago Cabezudo J. The impact of diabetes mellitus on healthcare costs in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11:709–19.
43. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Estudio de los costes directos sanitarios de los pacientes con diabetes mellitus en España. *Diabetes Care*. 2004;27:2616–21.