

## Control de los factores de riesgo cardiovascular en diabetes tipo 2 en una consulta monográfica

### *Control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes in a specialized diabetic clinic*

doi.org/10.23938/ASSN.0089

B. Pérez-Pevida<sup>1,2</sup>, N. Varela<sup>3</sup>, S. Pérez Rodríguez<sup>2</sup>, E. Martínez Segura<sup>2</sup>, J. Salvador<sup>2,4,5,6</sup>, J. Escalada<sup>2,4,5,6</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** Un adecuado control de la glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) es fundamental en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sin embargo, diversos estudios han demostrado que el porcentaje de pacientes que alcanzan dichos objetivos es escaso. Hemos evaluado el grado de control de FRCV en pacientes DM2 que acuden con regularidad a una consulta monográfica de diabetes.

**Pacientes y métodos.** Se han estudiado los pacientes con DM2 que acudían a revisión al departamento de Endocrinología de la Clínica Universidad de Navarra con un seguimiento mínimo de un año. Se presentan las características clínicas, complicaciones crónicas y tratamiento médico, así como la clasificación en grupos según el cumplimiento de los objetivos de hemoglobina glicada (HbA1c), perfil lipídico (LDL-colesterol) y presión arterial (PA) individualizados según comorbilidades y años de evolución de la DM2.

**Resultados.** Se han analizado 137 pacientes (75% hombres) con DM2, 67 años de edad media y 12,7 años de evolución. Durante el seguimiento, se encontraron dentro del rango objetivo individualizado de HbA1c el 83,9% de los pacientes, el 67,2% en cuanto a LDL-colesterol y el 76,6% considerando PA. Además, el 68% presentaron las tres variables principales dentro del objetivo.

**Conclusiones.** En nuestra población de DM2 la consecución de objetivos de HbA1c, LDL-colesterol y PA se alcanza en una importante proporción de pacientes (67-91%). Posiblemente la intensa e individualizada atención ofrecida a través de una unidad de diabetes especializada pueda explicar estos resultados.

**Palabras clave.** Diabetes mellitus tipo 2. Factores de riesgo cardiovascular. HbA1c. Colesterol LDL. Presión arterial.

#### ABSTRACT

**Background.** Achieving an adequate control of glycaemic and cardiovascular risk factors (CVRFs) is essential in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, several studies have shown that the percentage of patients achieving these goals is scarce. We evaluated the degree of control of CVRFs target goals in T2DM patients who regularly attend a specialized diabetic clinic.

**Methods.** We studied T2DM patients who attended the specialized Diabetic Unit at the Department of Endocrinology of Clínica Universidad de Navarra with a minimum follow-up of one year. Clinical characteristics, chronic complications and treatments were collected and patients were classified into groups according to the fulfilment of target glycated haemoglobin (HbA1c), LDL cholesterol and blood pressure (BP) levels, predefined according to the presence of different comorbidities and the duration of T2DM.

**Results.** We analysed 137 patients (75% men) with T2DM, with an average age of 67 years and a 12.7 year duration of diabetes. During follow-up, 83.9% of the patients were within the individualized HbA1c target, 76.6% considering BP and 67.2% in terms of LDL-cholesterol. In addition, 68% had concomitantly the three main variables within the target.

**Conclusions.** In our population of T2DM, HbA1c, LDL cholesterol and BP targets were achieved in a substantial proportion of patients (67-91%). Perhaps the intense and individualized care offered through a specialized diabetes unit may explain these results.

**Keywords.** Type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular risk factors. HbA1c. LDL-cholesterol. Blood pressure.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2017; 40 (3): 413-420*

1. Section of Investigative Medicine. Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism. Imperial College London. London, UK.
2. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
3. Chronic Pain Unit. Royal National Orthopaedic Hospital. Stanmore, UK.
4. Laboratorio de Investigación Metabólica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.
5. Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
6. Grupo de Obesidad y Adipobiología. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA).

#### Correspondencia:

Belén Pérez-Pevida  
Departamento de Endocrinología y Nutrición  
Clínica Universidad de Navarra  
Avda. Pío XII, 36  
31008 Pamplona  
E-mail: bppevida@unav.es

Recepción: 24/02/2017  
Aceptación provisional: 19/06/2017  
Aceptación definitiva: 05/10/2017

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica asociada a múltiples complicaciones micro y macrovasculares (retinopatía, enfermedad renal crónica, neuropatía, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y arteriopática) así como al aumento de la incidencia de algunos tumores<sup>1</sup>. Por ello, las personas con DM2 tienen de dos a tres veces más riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que las personas sanas<sup>2,3</sup> debido a la presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables, como la hiperglucemia, la hipertensión arterial y la dislipemia<sup>4</sup>. En todas las escalas del sistema sanitario deberían priorizarse estrategias que tengan impacto sobre el control de los FRCV asociados, ya que la intervención intensiva sobre ellos no solo reduce y retrasa la aparición de complicaciones micro y macrovasculares, sino que si es temprana disminuye la mortalidad<sup>5-8</sup>.

En la práctica clínica diaria es importante evaluar el grado de cumplimiento de los objetivos de control de los FRCV de los pacientes, para realizar una atención más dirigida hacia aquellos más prevalentes y con mayores dificultades de control. Este tipo de evaluación repercutirá directa y positivamente en el paciente con DM2, que recibe una atención global, algo que ha demostrado ser coste-efectivo y tener un impacto significativo en salud, deseable en la atención diabetológica<sup>9,10</sup>.

En este contexto, el primer estudio que demostró el efecto beneficioso sobre la prevención o regresión de estas complicaciones del control de estos FRCV fue el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>6</sup>. La actuación temprana, intensiva e individualizada mejoró tanto la morbimortalidad de estos pacientes que desde la American Diabetes Association se difundió el mensaje de que el tratamiento de la DM2 debía incluir esfuerzos agresivos para disminuir la glucemia hasta niveles lo más cercanos posibles a la normalidad. Sin embargo, a lo largo de los años, otros estudios han mostrado una tendencia no significativa a la reducción de la frecuencia de los eventos

cardiovasculares<sup>11,12</sup>, o incluso una tendencia al empeoramiento<sup>13</sup> en relación directa con la tasa de hipoglucemias. El estudio UKPDS demostró que no solo es importante la consecución de un buen control glucémico sino lograrlo lo antes posible tras el diagnóstico de DM2. Estos mismos datos son apoyados por los resultados recientemente publicados del estudio VADT<sup>14</sup>, el cual refuerza la importancia de la memoria metabólica incluso en pacientes evolucionados. Otro estudio muy relevante fue el Steno-2<sup>8</sup> que evaluó el efecto en la mortalidad de la intervención intensiva multidisciplinar sobre los FRCV en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular; tras un seguimiento medio de 13,3 años se observó un 20% de disminución del riesgo de muerte por cualquier causa y del 13% por causa cardiovascular.

En el momento actual, disponemos de un amplio y eficaz arsenal terapéutico para que los pacientes con DM2 se encuentren dentro de los objetivos de control de los diferentes FRCV. Sin embargo, los análisis realizados hasta la fecha muestran que un 30-60% de ellos no alcanzan dichos objetivos<sup>8,15-18</sup>. Por ello, quisimos investigar qué frecuencia de consecución de objetivos de los principales FRCV (control glucémico, dislipemia e hipertensión arterial) presentaban los pacientes que acudían a una consulta monográfica de diabetes que realiza educación diabetológica individual y seguimiento continuo por telemedicina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal que incluyó, de forma consecutiva, los pacientes con DM2 que acudieron a revisión entre mayo y diciembre de 2013 al departamento de Endocrinología de la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona). El único criterio de exclusión considerado fue que la antigüedad en dicho departamento fuera inferior a un año.

La Clínica Universidad de Navarra es un centro privado con gran mayoría de pacientes de fuera del entorno geográfico. Para facilitar la atención de los pacientes con DM2 se implementó una consulta mo-

nográfica de diabetes caracterizada por dedicar un tiempo amplio al menos una vez al año, ofrecer educación diabetológica individualizada, realizar seguimiento entre consultas mediante el envío regular de controles glucémicos al hospital de día de diabetes (por telemedicina, en una franja horaria específica de 60 minutos en horario de tarde), y posibilitar visitas adicionales con las enfermeras educadoras a petición del paciente.

En cada consulta se solicitaron pruebas bioquímicas de muestras sanguíneas matinales tras ayuno de al menos ocho horas; se obtuvieron medidas antropométricas (índice de masa corporal [IMC], perímetro abdominal, índice cintura/cadera) y se midió la presión arterial (PA) con un esfigmomanómetro tras cinco minutos de reposo en posición semisentada, consignando la media de tres mediciones. Se realizó monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) de 24 horas en aquellos casos que requirieron una evaluación más precisa. El perfil circadiano (PC) normal (patrón *dipper*) se caracteriza por un descenso del 10-20% de las cifras de PA nocturna frente a las diurnas o en actividad. La ausencia de este descenso se considera PC *non-dipper* o *riser* si la media de los valores de PA nocturnos es superior a la media de los diurnos.

Los objetivos de control de los diferentes FRCV se establecieron de manera individualizada atendiendo a las diferentes características de los pacientes.

- El control glucémico se realizó con el valor de hemoglobina glicada (HbA1c), diferenciando dos grupos según comorbilidades asociadas y años de evolución de la DM2:
  - Grupo 1: HbA1c <6,5%<sup>19</sup> en pacientes menores de 70 años, sin complicaciones micro ni macrovasculares asociadas y con menos de 5 años de evolución.
  - Grupo 2: HbA1c <7,5% en pacientes con comorbilidades clínicas asociadas: filtración glomerular primaria a partir de la ecuación Modificación of Diet in Renal Disease (MDRD) menor de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, cardiopatía isquémica, neuro-

patía autonómica, arteriopatía periférica significativa, antecedentes de hipoglucemia grave o expectativa de vida menor a 5 años, entre otras.

- El perfil lipídico se estableció a partir de los valores de HDL-colesterol (>50 mg/dL en mujeres y >40 mg/dL en varones), triglicéridos (<150 mg/dL) y LDL-colesterol y colesterol no-HDL según presencia o no de ECV asociada (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y macro o microalbuminuria asociada a hipertensión o tabaquismo)<sup>13</sup>:
  - LDL-colesterol <100 mg/dL y colesterol no-HDL <130 mg/dL en ausencia de ECV
  - LDL-colesterol <70 mg/dL y colesterol no-HDL <100 mg/dL en presencia de ECV
- La albuminuria se clasificó como A1 (normal), A2 (microalbuminuria) o A3 (macroalbuminuria), según que el cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina sea <30, 30-300 o >300 mg/g, respectivamente.
- El objetivo de control de la PA media se ha establecido en <140/90 mmHg<sup>20</sup>.

Las variables cualitativas se describieron como frecuencia y porcentaje; las cuantitativas como media y desviación típica (M [DT]), comparándose mediante t de Student. Todos los cálculos se realizaron con SPSS v.22.

## RESULTADOS

Se incluyeron 137 pacientes con DM2 (75% hombres) con una edad media de 67 (10) años y 12,7 (8,6) años de evolución de su diabetes. Fueron atendidos 2 (1,5) veces en consulta, durante una media de 45 (10) minutos. Los pacientes estudiados enviaron una media de 3,6 (1,4) controles glucémicos por telemedicina.

Las características demográficas y clínicas de la muestra estudiada se detallan en la tabla 1. El 75,9% de los sujetos era hipertenso. Se obtuvieron datos de MAPA

**Tabla 1.** Características clínicas, demográficas y bioquímicas de los 137 pacientes estudiados

Características	M (DT)
Hemoglobina glicada A1c	6,8 (1,0)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,2 (4,0)
Perímetro abdominal, cm	
Hombre	104 (18,0)
Mujer	98 (8,0)
Índice cintura/cadera	
Hombre	0,99 (0,22)
Mujer	0,87 (0,24)
Perfil lipídico, mg/dL	
LDL-colesterol	74,6 (28,0)
HDL-colesterol	49,8 (15,0)
Triglicéridos	111,6 (57,0)
No HDL-colesterol	94,8 (31,0)
	N(%)
Hipertensión arterial	75,9
MAPA 24 horas	
Dipper	51,1
Non-dipper	44,1
Riser	4,8
Albuminuria	
A1	78
A2	12,5
A3	9,5
Función renal (MDRD)	
G4 o G5	4
G3	16
G2	29
G1	45
ECV previa	60
Antecedentes familiares de ECV	35

M(DT)= media (desviación típica); IMC= índice de masa corporal; LDL= Lipoproteína de baja densidad; HDL=Lipoproteína de alta densidad; MAPA= monitorización ambulatoria de la presión arterial; MDRD= *Modificación of Diet in Renal Disease*; ECV= Enfermedad cardiovascular.

en 43 pacientes (31,5%), la mayoría de los cuales presentaba PC *dipper* o *non-dipper*. En cuanto a la función renal, el 74% presentaba un adecuado filtrado glomerular (G1-G2) y el 78% no tenía albuminuria notable (A1). Además, el 60% de los pacientes presentaban antecedentes de ECV.

La tabla 2 muestra los fármacos que tomaban los pacientes para el tratamiento de los diferentes FRCV. Dos tercios de los pacientes recibían antidiabéticos orales,

**Tabla 2.** Farmacoterapia en el momento del estudio

Tratamiento	%
<b>Antidiabético</b>	
Medidas higiénico dietéticas	5,8
ADO	58,4
Metformina	63,5
i-DPP4	37,9
Repaglinida	26,3
Insulina basal	21,2
Insulinas premezcladas	13,8
Insulina rápida	12,4
Análogos de GLP-1	6,6
Sulfonilureas	2,2
Inhibidores de alfa-glucosidasas	0,7
Pioglitazona	0,7
Monoterapia	21,2
Doble terapia	29,2
Triple terapia	8,0
ADO + insulina	20,5
Insulina en monoterapia	15,3
<b>Antihipertensivo</b>	
Medidas higiénico dietéticas	8,0
Betabloqueante	12,0
IECA o ARA II	40,0
Alfa-bloqueantes	5,0
Diuréticos	21,0
Calcioantagonista	14,0
<b>Hipolipemiante</b>	
Medidas higiénico dietéticas	12,0
Estatina	65,0
Ezetimibe	18,0
Fibrato	5,0
<b>Antiagregante</b>	
Prevencción primaria	48,2
Prevencción secundaria	34,1
	69,1

ADO= antidiabéticos orales; IECA= inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II= antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

en monoterapia o en combinación, siendo la metformina el fármaco más usado (63,5% en monoterapia y 98,5% en combinación); el resto recibían insulina en monoterapia o en diferentes combinaciones con fármacos orales. El 97,8% de los pacientes hipertensos recibían tratamiento antihipertensivo, un 48,5% en el periodo nocturno. El grupo farmacológico más empleado (40%) fueron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas

de los receptores de la angiotensina II (ARA II). El tratamiento hipolipemiante más usado fueron las estatinas. Un 48,2% de la muestra tomaba antiagregantes, un 85,7% como prevención secundaria (69,1% cuando se incluyó la microalbuminuria asociada a hipertensión o tabaquismo como ECV).

El porcentaje de pacientes que lograron la consecución de los objetivos individualizados respecto a cada FRCV estudiado se muestra en la tabla 3. El 100% de los pacientes alcanzaron al menos uno de los objetivos, mientras que solo el 68% alcanzaron conjuntamente los tres FRCV principales (HbA1c, LDL-colesterol y PA). El 83,9% de los pacientes alcanzaron el objetivo glucémico, el 67,2% el de perfil lipídico y el 76,6% el de PA. Entre los pacientes con ECV, aquellos que alcanzaron los objetivos mostraron un valor medio de LDL-colesterol significativamente menor que los que no lo alcanzaron (51 [11,7] vs. 88,7 [16,5] mg/dL;  $p < 0,001$ ).

**Tabla 3.** Grado de consecución de los objetivos

Factor	N (%)
<b>Glicemia</b>	115 (83,9)
Grupo 1	8 (100,0)
Grupo 2	107 (79,8)
<b>Perfil lipídico</b>	92 (67,2)
HDL-colesterol	87 (63,5)
Triglicéridos	108 (78,8)
LDL-colesterol	
Sin ECV	28 (50,9)
Con ECV	64 (78,0)
Colesterol no-HDL	
Sin ECV	68 (82,9)
Con ECV	39 (70,9)
<b>Presión arterial</b>	105 (76,6)

HDL=Lipoproteína de alta densidad; LDL= Lipoproteína de baja densidad; ECV= Enfermedad cardiovascular.

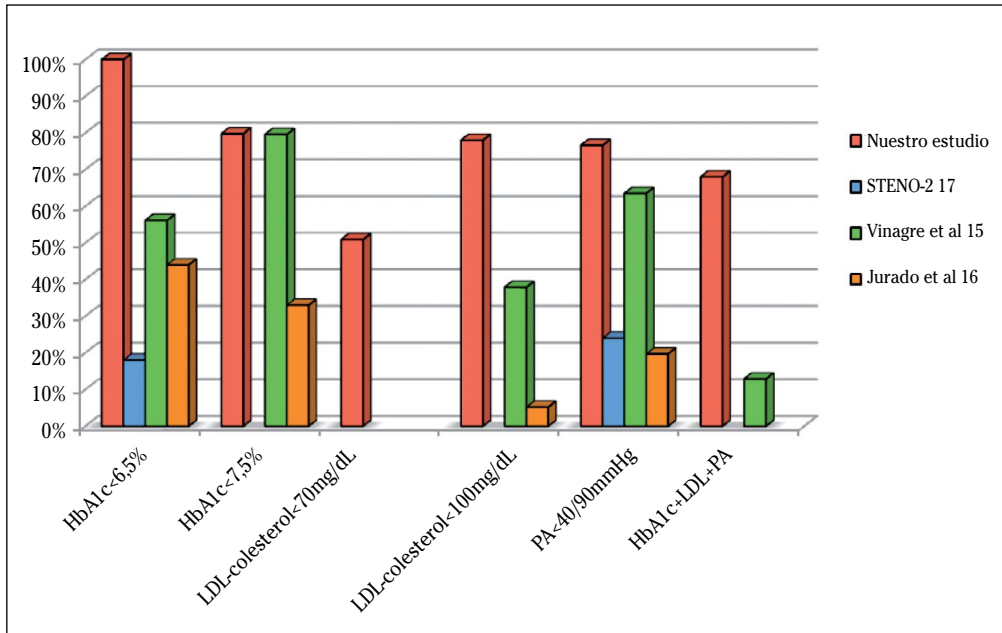
## DISCUSIÓN

La DM2 es una enfermedad crónica asociada a una alta morbimortalidad debido a las múltiples complicaciones cardiovascu-

lares que asocia<sup>14</sup>. Por ello, es importante que en la práctica clínica diaria se analice el manejo de estos pacientes y qué porcentaje de ellos se pueden beneficiar de un control más estricto de los FRCV. En este sentido, hemos estudiado a los pacientes que acudían a revisión a la consulta monográfica de diabetes de la Clínica Universidad de Navarra y descrito qué porcentaje de ellos se encontraban dentro del objetivo de control individualizado de cara a poder desarrollar estrategias de control en aquellos que no lo estaban.

En el presente estudio, el 83,9% de los pacientes se encontraban dentro del rango objetivo individualizado de HbA1c, el 67,2% en el de LDL-colesterol y el 76,6% en el de PA, lo que supone un buen control de FRCV más alto que el comunicado en estudios previos, incluso con población española<sup>8,15,16</sup>. En otras series publicadas<sup>2,15-18</sup> se ha observado que el objetivo de control de la HbA1c se consigue en torno al 60% de los pacientes, el del LDL-colesterol en torno al 56% y el de la PA entre el 25 y el 60% (Fig. 1). Un dato significativo es, como se puede observar en la tabla 3, que al estratificar según objetivos diana acordes a comorbilidades, se cumple que a mayor morbilidad, mayor dificultad por nuestra parte para conseguir los objetivos establecidos. Ante este hecho planteamos dos hipótesis; por un lado, suelen ser pacientes con un número mayor de fármacos para tratar las comorbilidades asociadas, lo que podría dificultar la adherencia terapéutica<sup>21</sup>, dato de suma importancia que lamentablemente no hemos podido analizar en nuestro estudio y, por otro lado, al ser pacientes con mayor morbilidad podría tenderse a ser menos estricto en los objetivos, como en el caso del control glucémico, de cara a evitar hipoglucemias, asociadas a mayor mortalidad.

En cuanto al control de la PA, nuestros resultados están entre los observados en otros estudios, con el 70-80% de pacientes con buen control de la misma. Sin embargo, no solo es importante mantener las cifras de PA controladas sino que el PC de la misma debe ser el adecuado, logrando un descenso fisiológico en el periodo nocturno.



HbA1c= hemoglobina glicada; LDL= Lipoproteína de baja densidad; PA= presión arterial.

**Figura 1.** Porcentaje de pacientes dentro del objetivo individualizado establecido según factores de riesgo cardiovascular.

La MAPA no solo es útil para la evaluación del PC de la PA, sino que existe una mayor correlación entre el nivel de PA medido por MAPA y el riesgo de daño en órganos diana y eventos cardiovasculares. En una revisión recientemente publicada por Hermida y col<sup>22</sup> se constata una alta prevalencia de un PC de la PA alterado en pacientes con diabetes (patrón *non-dipper* en torno al 50-70%). Corregir esta hipertensión nocturna disminuye la morbilidad, ya que en los pacientes en los que se administra el tratamiento antihipertensivo antes de acostarse, se consigue una reducción de los eventos cardiovasculares (HR de 0,39; IC 95% [0,29-0,51];  $p < 0,001$ )<sup>23</sup>. Por ello, la MAPA es fundamental en el paciente diabético para el diagnóstico de la PA, estudio del PC, valoración del RCV y para instaurar medidas terapéuticas que consigan disminuir la morbilidad. En el presente estudio, hemos podido realizar MAPA de 24 horas en el 31,4% de los pacientes y solo el 51,1% de ellos presentaba un PC *dipper*, lo

que remarca la importancia de la cronoterapia antihipertensiva. Por lo tanto, de cara a conseguir que todos nuestros pacientes presenten un PC *dipper*, en el futuro analizaremos cuáles de ellos no están con tratamiento nocturno, y si es posible, cambiaremos la hora de la toma del tratamiento para aproximarnos lo máximo posible a un perfil *dipper*, que puede ayudar a disminuir la morbilidad cardiovascular.

El principal factor al que se podría atribuir los buenos resultados obtenidos es la propia estructura de la consulta monográfica de diabetes, integrada en una unidad diabetológica especializada, con tres enfermeras educadoras en diabetes, con una media de 45 minutos de atención en consulta por paciente, así como la realización de revisiones médicas semestrales regulares, manteniendo además un contacto directo regular mediante telemedicina a través de la Unidad de Diabetes.

Las limitaciones del presente trabajo son las inherentes a los estudios descrip-

tivos transversales que no permiten establecer causalidad. En un futuro sería interesante comprobar, mediante un estudio comparativo, si este modelo asistencial es realmente la causa de los resultados obtenidos. Además, tampoco se estableció el grado de control inicial de los diferentes FRCV en los pacientes antes de acudir por primera vez a nuestro centro.

En conclusión, aunque los objetivos de control de los distintos FRCV se alcanzaron en un adecuado porcentaje de pacientes, el presente estudio muestra que la evaluación de este aspecto en la práctica clínica habitual es crucial, ya que permite identificar aquellos FRCV más susceptibles de mejora e implementar acciones encaminadas a mejorar su control.

## BIBLIOGRAFÍA

- ORTEGA E, AMOR AJ, ROJO-MARTINEZ G, CASTELL C, GIMENEZ M, CONGET I. Cardiovascular disease in patients with type 1 and type 2 diabetes in Spain. *Med Clin (Barc)* 2015; 145: 233-238.
- FRANCH-NADAL J, MATA-CASES M, VINAGRE I, PAITUCCI 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: 131709.
- SAYDAH SH, EBERHARDT MS, LORIA CM, BRANCATI FL. Age and the burden of death attributable to diabetes in the United States. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 714-719.
- 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: 434-444.
- INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB, DIAMANT M, FERRANNINI E, NAUCK M et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596.
- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N, JENSEN GV, PARVING HH, PEDERSEN O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- GAEDE P, VEDEL P, PARVING HH, PEDERSEN O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
- TITCHENER J. A patient-centred clinical approach to diabetes care assists long-term reduction in HbA1c. *J Prim Health Care* 2014; 6: 195-202.
- SMITH RJ, NATHAN DM, ARSLANIAN SA, GROOP L, RIZZA RA, ROTTER JI. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1566-1574.
- ADVANCE COLLABORATIVE GROUP, PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J, NEAL B, BILLOT L et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- BOUSSAGEON R, BEJAN-ANGOUUVANT T, SAADATIAN-ELAHI M, LAFONT S, BERGEONNEAU C, KASSAI B et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4169>.
- HAYWARD RA, REAVEN PD, WITTALA WL, BAHN GD, REDA DJ, GE L et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197-2206.
- KIRKMAN MS, MCCARREN M, SHAH J, DUCKWORTH W, ABRAIRA C; VADT STUDY GROUP. The association between metabolic control and prevalent macrovascular disease in Type 2 diabetes: the VA Cooperative Study in diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 75-80.
- VINAGRE I, MATA-CASES M, HERMOSILLA E, MORROS R, FINA F, ROSELL M et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012; 35: 774-779.
- JURADO J, YBARRA J, SOLANAS P, CAULA J, GICH I, POU JM et al. Prevalence of cardiovascular disease and risk factors in a type 2 diabetic population of the North Catalonia diabetes study. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21: 140-148.
- ROCA-RODRIGUEZ MM, CARRAL-SAN LAUREANO F, BAENA-NIETO G, AGUILAR-DIOSDADO M. Evaluation of metabolic control targets in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2010; 57: 434-439.

18. ALI MK, BULLARD KM, SAADDINE JB, COWIE CC, IMPERATORE G, GREGG EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013; 368: 1613-1624.
19. HANDELSMAN Y, BLOOMGARDEN ZT, GRUNBERGER G, UMPIERREZ G, ZIMMERMAN RS, BAILEY TS et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract* 2015; 21 (Suppl 1): 1-87.
20. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S13-S22.
21. OSTERBERG L, BLASCHKE T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
22. HERMIDA RC, MOYA A, AYALA DE. Ambulatory blood pressure monitoring in diabetes for the assessment and control of vascular risk. *Endocrinol Nutr* 2015; 62 (Suppl. 8): 400-410.
23. HERMIDA RC, AYALA DE, MOJON A, FERNANDEZ JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629-1651.