



Universitat de Lleida

Impacte d'una estratègia d'atenció integral en pacients amb mal control glucèmic de la Diabetis Mellitus tipus 2 a l'atenció primària

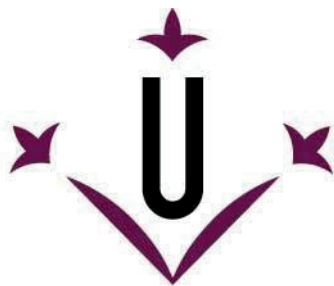
M. Àngels Molló Iniesta

<http://hdl.handle.net/10803/692460>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

TESI DOCTORAL

Impacte d'una estratègia d'atenció integral en pacients amb mal control glucèmic de la Diabetis Mellitus tipus 2 a l'atenció primària

M. Àngels Molló Iniesta

Memòria presentada per optar al grau de Doctor per la Universitat de Lleida
Programa de Doctorat en Salut

Director/a
Dídac Mauricio Puente
Bodgan Vlachó

Tutor/a
Joan Verdaguer Autonell

2024

*Als meus pares, per no deixar mai de donar-me la mà.
A tu Quim, per ser-hi sempre i incondicionalment.
Als meus fills, per ensenyar-me a perseguir
els somnis amb confiança, esforç i passió.*

“L’hivern s’ha fet etern, amb perdó per la rima consonant que qüestionaries als alumnes del taller d’escriptura. El mes dels dies llargs t’ha trobat amb una energia curta, que ve i se’n va com el sol de desembre.

Un metge de capçalera et receptaria descans, bons aliments i qui sap si alguna vitamina. Però tu intueixes que el millor remei no vindrà d’una ampolleta en dejú. El que et cal és un projecte. Dels que es reguen amb paraules.

Atrapes al vol una idea i la fas teva. Et compres una llibreta que fa joc amb el bolígraf blau que et van regalar pels quaranta-set. Un aniversari estrany: no vas bufar espelmes.

Envies un mail per refermar el compromís –que ho sàpiga algú, que quedi escrit– i t’obligues a cavar forats a l’agenda.

Amb un projecte a l’horitzó, et sents salvada. Si el món s’entesta a trontollar, almenys tindràs on aferrar-te. Ara ja pot cedir el lloc a l’estiu, aquesta absurda primavera”.

Eva Piquer

AGRAÏMENTS

Als meus directors, Dídac Mauricio i Bogdan Vlachó. Per haver-me aconsellat en cada pas del camí, agraeixo el seu suport i acompanyament. Al Dídac, per haver-me donat la oportunitat de fer recerca, haver cregut en mi i obrir-me portes, per la seva capacitat de lideratge i la seva exigència que ens fa créixer. Bogdan, sumar-te a aquest projecte ha estat un gran encert, gràcies per mostrar-me la teva capacitat de treball i perseverança i transmetre el teu optimisme sempre.

Al Josep Franch, per haver cregut en el projecte, per acompanyar-nos i donar suport a l'INTEGRA sempre. Gràcies per la teva generositat. A tot el grup DAP_CAT que ha fet possible que el projecte INTEGRA fos una realitat, des de l'inici fins a la publicació d'articles, entre tots el camí s'ha fet més planer. Al grup GEDAPS per haver-me transmès l'interès i la passió per la diabetis i donar-me la oportunitat de formar part d'aquesta gran família.

Al Joan Verdaguer, tutor d'aquesta tesi, per haver acceptat la proposta i estar sempre disponible i atent.

A l'Anna Berenguera per haver liderat la part qualitativa de l'estudi i haver donat suport en el desenvolupament del projecte INTEGRA. A l'Esther Rubinat i el Bogdan Vlachó, com a monitors del projecte, per vetllar el bon desenvolupament de l'estudi amb rigor. A tot l'equip d'investigadors que va participar al projecte INTEGRA, fent-lo realitat als nostres centres d'atenció primària. Sense ells no hauria estat possible.

Al Manel Pena i tot l'equip de Mollerussa per haver-me acompanyat en el meu creixement com a persona i com a metge, per haver-me transmès el vostre amor a la medicina de família, sense vosaltres no seria qui soc avui. Als companys del CAP de Guissona i Cervera, allí va néixer la idea inicial i també als companys de Tàrraga, gràcies per fer-me sentir part de l'equip. A la Mireia Falguera, la meva resident petita que ocupa un gran lloc a la meva vida, espero poder continuar fent camí juntes.

A les meves amigues, perquè la vida amb vosaltres és millor, per acompanyar-me i encoratjar-me. A la Meri, per ser-hi sempre. A tu Maria, gràcies per haver compartit tota una vida i ser present a cada pas del camí. Sou família per mi.

A la meva família. Als meus pares, Jaume i M. Àngels, per ser un exemple de constància en el treball, dedicació a la família i haver-me transmès valors com la honradesa, la generositat i el respecte. Al meu germà Jaume, per fer-me costat en el dia a dia i sobretot per haver portat la Xènia i la Nora a la meva vida, sou fantàstiques.

Als meus fills, ells m'han ensenyat que si persegueixes un somni, pot fer-se realitat, sou cada dia un estímul per fer créixer l'amor. Al Ferran, per la teva generositat i amor per la família. Finalment gràcies a tu, Quim, pel teu suport incondicional i el teu amor infinit. Em fas feliç.

A tots vosaltres, moltes gràcies.

ÍNDIX

Llistat d'abreviatures	IX
Resum.....	XI
Resumen.....	XII
Abstract.....	XIII
Presentació.....	XV
1. Introducció	1
1.1 Epidemiologia de la diabetis.....	1
1.2 Classificació i fisiopatologia de la diabetis.....	2
1.3 Impacte del mal control de la DM2.....	4
1.4 Maneig de la diabetis i altres factors de risc cardiovascular	6
1.5 Maneig terapèutic de la Diabetis Mellitus tipus 2	7
1.6 Barreres per al control òptim de la diabetis	8
1.6.1 Barreres relacionades amb el sistema de la salut	8
1.6.2 Barreres psicològiques, socials i emocionals relacionades amb els pacients	9
1.6.3 La manca d'adherència.....	10
1.6.4 La inèrcia terapèutica	12
1.7 Estratègies per a millorar el control de la DM2 i els factors de risc cardiovascular associats.....	14
1.7.1 Eines digitals en l'atenció a la DM2	16
1.7.2 Estratègies per millorar l'adherència al tractament.....	17
1.7.3 Mètodes per vèncer la inèrcia.....	17
2. Hipòtesi.....	21
3. Objectius.....	23
4. Metodologia.....	25
4.1 Disseny de l'estudi.....	25
4.2 Àmbit de l'estudi.....	25
4.3 Característiques dels participants	25
4.4 Criteris d'inclusió dels centres d'atenció primària de salut.....	26
4.5 Disseny de la intervenció.....	26
4.6 Variables d'estudi.....	27
4.7 Càlcul de la mida de la mostra.....	27
4.8 Pla d'anàlisi estadística	28
4.9 Consideracions ètiques	29
5. Resultats	31
5.1 Article 1.....	31
5.2 Article 2	43
5.3 Article 3	78
5.4 Article 4.....	115
6. Discussió.....	139
7. Conclusions.....	147
8. Aplicabilitat i futures línies d'investigació	149
9. Bibliografia	150
10. Annex 1.....	161

LLISTAT D'ABREVIATURES

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease
DAP_CAT	Grup d'Investigació Epidemiològica en Diabetis des de l'Atenció Primària de Catalunya
DM	Diabetis mellitus
DM2	Diabetis mellitus tipus 2
ESCA	Enquesta de Salut Pública de Catalunya
GEDAPS	Grup d'estudi de la Diabetis en Atenció Primària de Salut
GLP-1	Pèptid similar al glucagó tipus 1
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteïnes d'alta densitat
ICS	Institut Català de la Salut
IDIAPJGol	Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índex de Massa Corporal
LADA	Diabetis Autoimmune Latent de l'Adult
LDL	Lipoproteïnes de baixa densitat
PSM	Propensity Score Matching
RedGDPS	Red Española de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud
REGICOR	Registre gironí del cor
SIDIAP	Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial

RESUM

Objectiu: l'objectiu principal de l'estudi INTEGRA va ser avaluar si una intervenció multicomponent dissenyada específicament i duta a terme a l'atenció primària millorava el control glucèmic en pacients amb diabetis tipus 2 mal controlada en comparació amb la pràctica clínica habitual. També va ser avaluar secundàriament l'impacte sobre els altres factors de risc cardiovascular.

Metodologia: L'estudi INTEGRA fou un assaig pragmàtic, controlat, no aleatoritzat, que es va realitzar en 11 Centres d'Atenció Primària de Catalunya en un grup de pacients d'entre 30 i 80 anys amb DM2 i mal control glucèmic, definit per una hemoglobina glicosilada (HbA1c) superior a 9%. La intervenció estava dirigida principalment a reduir la inèrcia terapèutica i augmentar l'adherència dels pacients als tractaments proposats pels professionals d'atenció primària. L'eix principal de la intervenció va ser una consulta monogràfica amb l'objectiu d'intensificar el tractament. Es va definir un grup control simulat en el que es van realitzar totes les intervencions proposades excepte la consulta monogràfica. Es va comparar també la intervenció amb la pràctica clínica habitual seleccionant individus amb característiques clíniques i sociodemogràfiques comparables als subjectes del grup intervenció en una base de dades poblacional.

Resultats: l'edat mitjana de la població va ser de 59,5 anys, la durada mitjana de la diabetis de 10,7 anys, i la mitjana d' HbA1c 10,3%. Els pacients del grup intervenció van aconseguir una reducció significativament més gran de la HbA1c que els del grup de control als 12 mesos de seguiment, amb una disminució mitjana de l'HbA1c d'1,9% enfront de l'1,3% en el grup control. Un percentatge més gran de participants en el grup d'intervenció va aconseguir una HbA1c inferior al 8%. El tractament amb hipoglucemians es va intensificar amb més freqüència en els pacients del grup d'intervenció amb un increment significatiu del nombre de pacients amb més de 2 fàrmacs anti-diabètics (de 17.3% a 28.7% i de 3.4% a 4.6%, respectivament, $p < 0.001$). En relació als objectius secundaris es van observar diferències en la reducció de la concentració de triglicèrids en la visita final en el grup intervenció (-14 ± 37.3 vs -2 ± 41.0), respectivament, $p = 0.002$), però no es van trobar diferències entre els grups per altres determinacions del perfil lipídic en el % de persones que van assolir els objectius de control lipídic. Tampoc es van observar diferències significatives entre els grups en la reducció de la pressió arterial, el percentatge de pacients que van assolir les xifres de pressió arterial objectiu, o el tractament en la visita final de l'estudi.

Conclusions: en condicions de pràctica real, una intervenció pragmàtica multicomponent dissenyada per millorar el control glucèmic, basada en una consulta monogràfica duta a terme per professionals de l'atenció primària, i orientada a promoure una intensificació del tractament per reduir la inèrcia terapèutica i augmentar l'adherència dels pacients a les recomanacions dels professionals sanitaris va ser efectiva en relació a la pràctica habitual per millorar el control glucèmic. Aquesta intervenció no va demostrar ser més efectiva en millorar el perfil lipídic o en reduir la pressió arterial. En el disseny de futures intervencions, cal tenir en compte l'abordatge global de tots els factors de risc cardiovascular associats a la DM2.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo principal del estudio INTEGRA fue evaluar si una intervención multicomponente diseñada específicamente y llevada a cabo en atención primaria mejoraba el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada en comparación con la práctica clínica habitual. También se evaluó secundariamente el impacto sobre otros factores de riesgo cardiovascular.

Metodología: El estudio INTEGRA fue un ensayo pragmático, controlado, no aleatorizado, que se llevó a cabo en 11 Centros de Atención Primaria de Cataluña en un grupo de pacientes de entre 30 y 80 años con DM2 y mal control glucémico, definido por una hemoglobina glicosilada (HbA1c) superior al 9%. La intervención estaba dirigida principalmente a reducir la inercia terapéutica y aumentar la adherencia de los pacientes a los tratamientos propuestos por los profesionales de atención primaria. El eje principal de la intervención fue una consulta monográfica con el objetivo de intensificar el tratamiento. Se definió un grupo control simulado en el que se realizaron todas las intervenciones propuestas excepto la consulta monográfica. También se comparó la intervención con la práctica clínica habitual seleccionando individuos con características clínicas y sociodemográficas comparables a los sujetos del grupo intervención en una base de datos poblacional.

Resultados: La edad media de la población fue de 59,5 años, la duración media de la diabetes fue de 10,7 años y la media de HbA1c fue del 10,3%. Los pacientes del grupo intervención lograron una reducción significativamente mayor de la HbA1c que los del grupo de control a los 12 meses de seguimiento, con una disminución media de la HbA1c de 1,9% frente al 1,3% en el grupo control. Un porcentaje mayor de participantes en el grupo de intervención logró una HbA1c inferior al 8%. El tratamiento con hipoglucemiantes se intensificó con más frecuencia en los pacientes del grupo de intervención con un incremento significativo del número de pacientes con más de 2 fármacos antidiabéticos (de 17.3% a 28.7% y de 3.4% a 4.6%, respectivamente, $p < 0.001$). En relación con los objetivos secundarios se observaron diferencias en la reducción de la concentración de triglicéridos en la visita final en el grupo intervención ($-14 \pm 37,3$ vs $-2 \pm 41,0$), respectivamente, $p = 0,002$), pero no se encontraron diferencias entre los grupos para otras determinaciones del perfil lipídico en el % de personas que lograron los objetivos de control lipídico. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en la reducción de la presión arterial, el porcentaje de pacientes que lograron las cifras de presión arterial objetivo, o el tratamiento en la visita final del estudio.

Conclusiones: En condiciones de práctica real, una intervención pragmática multicomponente diseñada para mejorar el control glucémico, basada en una consulta monográfica llevada a cabo por profesionales de atención primaria, y orientada a promover una intensificación del tratamiento para reducir la inercia terapéutica y aumentar la adherencia de los pacientes a las recomendaciones de los profesionales sanitarios fue efectiva en relación con la práctica habitual para mejorar el control glucémico. Esta intervención no demostró ser más efectiva en mejorar el perfil lipídico o en reducir la presión arterial. En el diseño de futuras intervenciones, se debe tener en cuenta el abordaje global de todos los factores de riesgo cardiovascular asociados a la DM2.

ABSTRACT

Objective: The main objective of the INTEGRA study was to assess whether a specifically designed multicomponent intervention carried out in primary care improved glycemic control in patients with poorly controlled type 2 diabetes compared to usual clinical practice. Secondary objectives included evaluating the impact on other cardiovascular risk factors.

Methodology: The INTEGRA study was a pragmatic, controlled, non-randomized trial conducted in 11 Primary Care Centers in Catalonia among a group of patients aged 30 to 80 years with poorly controlled DM2, defined by a glycosylated hemoglobin (HbA1c) level above 9%. The intervention primarily aimed to reduce therapeutic inertia and increase patient adherence to treatments proposed by primary care professionals. The main axis of the intervention was a monographic consultation with the aim of intensifying treatment. A simulated control group was defined where all proposed interventions were carried out except for the monographic consultation. The intervention was also compared with usual clinical practice by selecting individuals with clinical and sociodemographic characteristics comparable to those in the intervention group from a population database.

Results: The mean age of the population was 59.5 years, with a mean duration of diabetes of 10.7 years and a mean HbA1c of 10.3%. Patients in the intervention group achieved a significantly greater reduction in HbA1c than those in the control group at the 12-month follow-up, with a mean decrease from baseline HbA1c of 1.9% compared to 1.3% in the control group. A higher percentage of participants in the intervention group achieved an HbA1c below 8%. Treatment with hypoglycemic agents was intensified more frequently in patients in the intervention group, with a significant increase in the number of patients on more than 2 antidiabetic drugs (from 17.3% to 28.7% and from 3.4% to 4.6%, respectively $p < 0.001$). Regarding secondary objectives, differences were observed in the reduction of triglyceride concentration at the final visit in the intervention group (-14 ± 37.3 vs -2 ± 41.0 , respectively, $p = 0.002$), but no differences were found between groups for other lipid profile determinations in terms of the percentage of individuals achieving lipid control objectives. There were also no significant differences between groups in reducing blood pressure, the percentage of patients achieving blood pressure target values, or treatment at the final study visit.

Conclusions: In real-life conditions, a pragmatic multicomponent intervention designed to improve glycemic control, based on a monographic consultation conducted by primary care professionals and aimed at promoting treatment intensification to reduce therapeutic inertia and increase patient adherence to healthcare professionals' recommendations, was effective compared to usual practice in improving glycemic control. This intervention did not prove to be more effective in improving lipid profile or reducing blood pressure. In designing future interventions, the comprehensive approach to all cardiovascular risk factors associated with DM2 should be considered.

PRESENTACIÓ

Aquesta Tesi Doctoral s'ha estructurat segons la Normativa del Programa de Doctorat de la Universitat de Lleida per a la presentació de Tesis Doctorals en format compendi d'articles.

L'estudi INTEGRRA, motiu d'aquesta Tesi Doctoral, va ser dissenyat per un grup d'investigadors liderat per la doctoranda i els directors de la tesi doctoral, i incloïa altres professionals del grup d'Investigació Epidemiològica en Diabetis des de l'Atenció Primària de Catalunya (DAP_CAT) de la Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAP JGol). La doctoranda forma part d'aquest grup de recerca.

Aquest estudi ha rebut finançament parcial sense condicions per part de Sanofi, que no ha intervingut en la creació del protocol ni en la interpretació dels resultats de l'estudi. Els resultats d'aquesta investigació clínica s'han publicat en revistes internacionals d'impacte en les quals la doctoranda és la primera signant.

Article 1:

Títol: INTEGRRA study protocol: primary care intervention in type 2 diabetes patients with poor glycaemic control

Autors: Molló À, Berenguera A, Rubinat E, Vlachó B, Mata M, Franch J, Bolívar B, Mauricio D.

Revista: BMC Family Practice

Factor d'impacte: 2,6

Categoria: Primary Health Care

Quartil: Q2

DOI: 10.1186/s12875-019-0916-9

Article 2:

Títol: Impact of a multicomponent healthcare intervention on glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: The INTEGRRA study

Autors: Molló À, Vlachó B, Gratacòs M, Mata-Cases M, Rubinat E, Berenguera A, Real J, Puig-Treserra R, Cos X, Franch-Nadal J, Khunti K, Mauricio D

Revista: Diabetes Obesity and Metabolism

Factor d'impacte: 5,8

Categoria: Endocrinology & Metabolism

Quartil: Q1

DOI: 10.1111/dom.14951

Article 3:

Títol: A multicomponent health care intervention is associated with improved glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes compared with routine care: The INTEGRA study

Autors: Molló À, Vlachó B, Gratacòs M, Mata-Cases M, Rubinat E, Berenguera Ossó A, Cos FX, Franch-Nadal J, Khunti K, Mauricio D

Revista: Diabetes Obesity and Metabolism

Factor d'impacte: 5,8

Categoria: Endocrinology & Metabolism

Quartil: Q1

DOI: 10.1111/dom.15250

Article 4:

Títol: Effectiveness of a multicomponent healthcare intervention on blood pressure and lipids among subjects with poorly controlled type 2 diabetes: findings from the INTEGRA study

Autors: Bogdan Vlachó , Àngels Molló, Mònica Gratacòs, Manel Mata-Cases, Esther Rubinat, Anna Berenguera, Francesc Xavier Cos, Josep Franch-Nadal, Dídac Mauricio, the INTEGRA research group

Revista: Primary Care Diabetes

Factor d'impacte: 2,9

Categoria: Endocrinology & Metabolism/ Primary Health Care

Quartil: Q2

DOI: 10.1016/j.pcd.2024.05.001

Com a informació addicional, mencionar que la doctoranda també és coautora d'altres articles del grup de recerca DAP_CAT (Diabetis en Atenció Primària Catalunya) de l'IDIAPJGol del que format part, i que han estat publicats en revistes d'impacte internacional, tots ells relacionats amb la diabetis que és el camp d'investigació de la doctoranda:

Article 1

Títol: Understanding the physical, social, and emotional experiences of people with uncontrolled Type 2 diabetes: a qualitative study

Autors: Berenguera A, Molló-Inesta À, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Bolívar B, Rubinat E, Mauricio D.

Revista: Patient Preference and Adherence

Factor d'impacte: 2,2

Article 2

Títol: Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. Action LADA 8.

Autors: Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, Verdager J, Pozzilli P, de Leiva A, Mauricio D

Revista: Diabetes Metabolism Research and Reviews

Factor d'impacte: 8,0

Article 3

Títol: Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, Pozzilli P, de Leiva A, Mauricio D; Action LADA consortium.

Autors: Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9.

Revista: BMC Endocrine Disorders

Factor d'impacte: 2,7

Títol: Prevalence, clinical features and risk assessment of pre-diabetes in Spain: the prospective Mollerussa cohort study.

Autors: Vilanova MB, Falguera M, Marsal JR, Rubinat E, Alcobierre N, Castelblanco E, Granado-Casas M, Miró N, Molló À, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D.

Revista: British Medical Journal Open

Factor d'impacte: 2,9

Article 5

Títol: Low-grade Inflammatory Marker Profile May Help to Differentiate Patients With LADA, Classic Adult-Onset Type 1 Diabetes, and Type 2 Diabetes.

Autors: Castelblanco E, Hernández M, Castelblanco A, Gratacòs M, Esquerda A, Molló À, Ramírez-Morros A, Real J, Franch-Nadal J, Fernández-Real JM, Mauricio D.

Revista: Diabetes Care

Factor d'impacte: 16,2

Article 6

Títol: Prevalence of pre-diabetes and undiagnosed diabetes in the Mollerussa prospective observational cohort study in a semi-rural area of Catalonia.

Autors: Falguera M, Vilanova MB, Alcobierre N, Granado-Casas M, Marsal JR, Miró N, Cebrian C, Molló À, Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Castelblanco E, Mauricio D

Revista: British Medical Journal Open

Factor d'impacte: 2,9

Article 7

Títol: Prediabetes Is Independently Associated with Subclinical Carotid Atherosclerosis: An Observational Study in a Non-Urban Mediterranean Population.

Autors: Vilanova MB, Franch-Nadal J, Falguera M, Marsal JR, Canivell S, Rubinat E, Miró N, Molló À, Mata-Cases M, Gratacòs M, Castelblanco E, Mauricio D.

Revista: Journal of Clinical Medicine

Factor d'impacte: 3,9

Article 8

Títol: Mediterranean Diet and Healthy Eating in Subjects with Prediabetes from the Mollerussa Prospective Observational Cohort Study.

Autors: Falguera M, Castelblanco E, Rojo-López MI, Vilanova MB, Real J, Alcubierre N, Miró N, Molló À, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Granado-Casas M, Mauricio D

Revista: Nutrients

Factor d'impacte: 5,9

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Epidemiologia de la diabetis

La diabetis mellitus és una malaltia crònica complexa amb un alt impacte socioeconòmic degut a la seva elevada prevalença, les complicacions que presenta, i l'impacte en morbimortalitat i qualitat de vida^{1,2}. La seva prevalença ha augmentat de forma rellevant en les últimes dècades³, i més ràpidament en els països amb rendes baixes i mitjanes⁴.

D'acord amb les dades publicades en la 10^a edició de l'Atlas de la International Diabetes Federation (IDF), la diabetis és una de les emergències sanitàries mundials de més ràpid creixement del segle XXI⁵. S'estima que al 2021, 537 milions de persones tenien diabetis, xifra que suposa un 10,5% d'adults entre 20 i 79 anys, i que 6,7 milions de persones en aquesta franja d'edat moriran per alguna causa relacionada amb la diabetis. En relació a la distribució per sexes, la prevalença en homes és superior que en dones (10,8 vs. 10,2%) entre la població de 20 a 79 anys, xifra que es tradueix en que el 2021, 17,7 milions més d'homes que dones patien diabetis.

En les zones rurals la prevalença de diabetis és inferior a la de les zones urbanes (8,3 vs. 12,1%), i es preveu que en aquestes la prevalença augmenti fins al 13,9%, sobre tot degut a l'envelliment de la població⁵. A Europa, 1 de cada 11 persones tenen diabetis, fet que implica un nombre total de 61 milions de persones, i una prevalença de 9,2% en la població d'entre 20 i 79 anys⁵. Els 5 països d'Europa on la diabetis és més prevalent són, per ordre de major a menor, Turquia, Espanya, Andorra, Portugal, i Sèrbia.

La diabetis mellitus tipus 2 (DM2) és la principal causa de l'augment de l'epidèmia de la diabetis a Europa, i també a nivell global⁶. La seva prevalença està augmentant en la majoria de llocs del món però la incidència de diabetis diagnosticada s'està estabilitzant o reduint en molts països d'ingressos alts. La prevalença de diabetis pot canviar segons el risc de desenvolupar diabetis com per la supervivència de les persones amb diabetis. Les causes de la disminució en la incidència de la diabetis en alguns països encara són incertes però en part es podrien explicar per activitats preventives⁷.

Actualment, Espanya lidera la prevalença de diabetis a Europa amb un 14,8% (5,1 milions d'adults), degut a un increment del 42% només en 2 anys, des de l'any 2019⁸. L'any 2012, es van publicar a Catalunya els primers estudis epidemiològics de la DM2 amb la base de dades SIDIAP, una base de dades informatitzada que inclou les històries clíniques pseudoanonimitzades de les persones assignades a un metge de família de l'Institut Català de la Salut.

En una població de 3.755.038 persones d'entre 31 i 90 anys, 286.791 van ser identificades com a DM2, xifra que corresponia a una prevalença del 7,6%⁹. A posteriori, l'any 2016, es va publicar un estudi per avaluar la prevalença d'errors en la codificació, classificació, diagnòstic, i infraregistre de la diabetis mellitus (DM)¹⁰. Els resultats d'aquest estudi ens indiquen que existeixen errors en la codificació i la classificació de la DM, i que l'infraregistre en l'Atenció Primària és rellevant, i que es podrien aplicar algorismes per identificar aquests casos a revisar per tal de codificar-los

i classificar-los de forma adequada. El diagnòstic, codificació i classificació adequades tenen un impacte en la qualitat en el maneig de la DM.

L'any 2021 es va publicar un altre estudi en col·laboració internacional amb diferents bases de dades sobre la incidència de DM2, que incloïa la base de dades SIDIAP (Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària) a Catalunya, el qual va mostrar que la incidència de DM total i DM2 diagnosticada ha anat disminuint o s'ha estabilitzat des del 2010, tant en homes com en dones en molts d'aquests països amb ingressos alts. Aquesta estabilització no sembla atribuir-se als canvis en la detecció i/o en les proves de cribratge de la DM³.

De nou situats en el nostre context, a Catalunya, el 2021 hi havia 630.854 els casos de diabetis diagnosticats a Catalunya, dels quals 338.292 eren homes i 292.562 eren dones, amb una edat mitjana de 66 i 68,7 anys, respectivament¹¹. Segons l'Enquesta de Salut Pública de Catalunya (ESCA) de l'any 2021, la diabetis afecta el 7,8% de la població de 15 anys i més. Per regions, Barcelona ciutat és la zona que registra més casos prevalents de diabetis, i la segueixen amb poca diferència la regió Metropolitana Nord i Metropolitana Sud. En relació a la prevalença a la resta de regions sanitàries de Catalunya, Girona és la província que més casos prevalents registra, seguit de Tarragona, Catalunya Central, Lleida, Terres de l'Ebre i, per últim, l'Alt Pirineu¹¹. A Catalunya, en les persones desfavorides socioeconòmicament, la prevalença de la diabetis augmenta fins al 9,4%; i el mateix succeeix en relació al nivell acadèmic, tenint les persones amb un nivell de formació primària o sense estudis 6 vegades més probabilitats de patir diabetis (18%)¹¹.

El nombre de persones amb DM2 a Catalunya ha augmentat de 299.855 persones el 2007 fins 394.266 el 2018. D'aquests, un 55% eren homes¹².

1.2. Classificació i fisiopatologia de la diabetis

La classificació "clàssica" de la diabetis inclou la tipus 1, la tipus 2, diabetis gestacional, i un altre grup de diabetis específiques segons la seva etiologia, com són a tall d'exemple les diabetis monogèniques, les malalties del pàncrees exocrí, i la diabetis induïda per fàrmacs, com els corticoides¹³. Existeix controvèrsia en relació a si la diabetis d'origen autoimmunitari lentament progressiva de l'adult s'ha d'anomenar com a LADA (latent autoimmune diabetes in adults), però a nivell de pràctica clínica és un terme comú i acceptat. Aquesta classificació actual, basada només en la hiperglucèmia, la presència d'anticossos contra antígens dels illots pancreàtics, i algunes característiques clíniques no reflexa la heterogeneïtat dels mecanismes etiològics i el curs clínic de les persones amb DM, especialment la de la DM2¹⁴.

En la medicina de precisió aplicada a la DM s'ha proposat una reclassificació de la DM en 5 subgrups: diabetis autoimmune greu, diabetis greu per dèficit d'insulina, diabetis greu per resistència a la insulina, diabetis lleu relacionada amb l'obesitat, i diabetis lleu relacionada amb l'edat¹⁴. En aquest

subgrups, s'observa una progressió diferent de la malaltia i també en l'aparició de complicacions relacionades amb la diabetis. A més, aquesta reclassificació té implicacions terapèutiques donat que cada subgrup es pot beneficiar en més o menys mesura de les intervencions sobre els estils de vida o l'elecció d'un o altre fàrmac antidiabètic.

Segons la classificació actual, la DM2 suposa entre el 90 i 95% de tots els diagnòstics de diabetis, i la seva classificació adequada és important sobretot a l'hora d'individualitzar el tractament farmacològic d'aquests pacients¹³. S'han descrit causes genètiques i factors de risc ambientals que impacten sobre la inflamació, l'autoimmunitat, i l'estrès metabòlic que desencadenen la pèrdua i/o disfunció de les cèl·lules beta pancreàtiques que resulta en una resposta inadequada de les necessitats d'insulina provocant una hiperglucèmia que suposa el diagnòstic de diabetis¹⁵.

L'arquitectura genètica de la DM2 és complexa: els més de 80 locus genètics identificats expliquen menys del 20% de l'heretabilitat de la DM2, i el panorama genètic conegut de la susceptibilitat per desenvolupar DM2 és incomplet. Cal tenir en compte que la DM és probablement una malaltia molt més diversa del que implica la classificació actual, i que una subdivisió més precisa seria clau per un tractament més individualitzat¹⁶.

En els darrers anys, el paper de la resistència perifèrica a la insulina com a element clau en la fisiopatologia de la DM2 està en discussió, i pren rellevància la teoria de la DM2 com una malaltia crònica amb balanç energètic positiu que suposa un excés de calories en fetge i pàncrees provocant que els adipòcits esdevinguin disfuncionals¹⁷. L'augment de la secreció d'insulina associada a l'obesitat provoca un excés d'adipositat per si mateixa, i no és només una mecanisme compensatori en resposta a la insulino-resistència. Així doncs, podríem dir que el sobrepès i l'obesitat sovint causen DM2, i un balanç energètic negatiu podria revertir la DM2.

La hipertensió és freqüent entre els pacients amb diabetis, i la seva prevalença s'associa al tipus i la durada de la diabetis, edat, gènere, raça/ètnia, índex de massa corporal (IMC), historial de control glucèmic, i presència de malaltia renal, entre altres factors¹⁶. A més, és un factor de risc per a la malaltia cardiovascular arterioescleròtica, la insuficiència cardíaca i les complicacions microvasculars de la DM. La malaltia cardiovascular d'origen arterioescleròtic és la principal causa de morbiditat i mortalitat en les persones amb diabetis, i és la que més contribueix als costos directes i indirectes de la diabetis.

Els nivells de lípids dels pacients amb DM2 poden estar associats amb factors no relacionats amb la glucèmia o la resistència a la insulina, com ara la malaltia renal, l'hipotiroïdisme, i trastorns de lipoproteïnes determinats genèticament igual que en individus sense DM. El patró més comú de dislipèmia en pacients amb DM2 és el d'uns nivells elevats de triglicèrids i disminució dels nivells de colesterol HDL¹⁶. La concentració de colesterol LDL en pacients DM2 no sol ser significativament diferent de la dels no que no tenen DM, encara que els primers solen tenir unes partícules de LDL més petites i denses i més aterogèniques.

1.3. Impacte del mal control de la DM2

L'objectiu del control de la diabetis és la prevenció de les complicacions associades i la de millorar en la qualitat de vida. La proporció de pacients que assoleixen un bon control de la glucèmia i d'altres factors de risc cardiovascular, com són la pressió arterial i el perfil lipídic, ha estat fluctuant en els últims anys. El control estret de la glucèmia, la reducció de la pressió arterial i la millora del perfil lipídic suposa una reducció de les complicacions i la mortalitat relacionades amb la diabetis¹².

En l'etiopatogènia de les complicacions de la diabetis intervenen factors metabòlics i hemodinàmics. El dany endotelial i la resposta inflamatòria i immunològica com a resposta als canvis cel·lulars i hemodinàmics, provoquen l'aparició de la microangiopatia i l'arterioesclerosi relacionades, que es tradueixen en les complicacions microvasculars i macrovasculars^{18,19}.

A banda de les complicacions microvasculars clàssiques (retinopatia, malaltia renal crònica i neuropatia) i els events cardiovasculars associats a la diabetis (cardiopatia isquèmica, accident cerebral vascular o malaltia arterial perifèrica) també cal tenir present altres complicacions com la disfunció sexual que pot afectar tant homes com dones, els problemes gastrointestinals associats a la DM2, peu diabètic i les amputacions que se'n deriven amb l'alt impacte sobre la salut i els costos sobre el sistema sanitari que se'n deriven. Aquestes altres complicacions descrites s'originen a partir de les complicacions clàssiques que afecten als vasos sanguinis (vasculopatia) o als nervis, neuropatia.

Cal destacar també l'elevada prevalença de malaltia hepàtica no-alcohòlica en els pacients DM2, i per últim, però no menys important, l'associació entre la diabetis i diversos tipus de càncer que són juntament amb les malalties cardiovasculars la principal causa de mort per diabetis^{18,19}.

El mal control persistent de la DM2 condueix a canvis estructurals en la membrana dels petits vasos sanguinis, provocant una oclusió progressiva de la llum, l'augment de permeabilitat, i l'acumulació de material extracel·lular a les cèl·lules perivasculares. A més, la hiperglucèmia persistent activa diferents vies metabòliques de provoquen el dany microvascular. Altres factors de risc cardiovascular, com la hipertensió, l'obesitat, la dislipèmia, o l'hàbit tabàquic contribueixen en l'aparició i acceleració d'aquestes complicacions¹⁸.

L'elevació persistent de l'HbA1c és un factor de risc conegut per a desenvolupar malaltia cardiovascular arterioescleròtica²⁰. La DM2, junt amb altres factors de risc cardiovascular, accelera l'arterioesclerosi que provoca malaltia cardiovascular. Aquest risc cardiovascular és més gran en dones que en homes amb DM2, quan ho comparem amb els respectius grups de població de referència, i implica un augment del risc relatiu d'ictus i malaltia coronària²¹.

Els beneficis del bon control dels factors de risc cardiovascular estan àmpliament demostrats, i són aquests factors els que condicionen l'aparició de la malaltia cardiovascular que és la principal causa de mort en els pacients amb DM2²². Tot i que diversos estudis en població espanyola mostren una

millora en l'atenció a pacients amb DM2, en la pràctica clínica real no s'assoleixen els objectius de control per a cada un dels factors de risc cardiovascular^{23, 9}.

Diversos estudis (UKPDS, ACCORD, ADVANCE i VADT) han demostrat que el control intensiu de la glucèmia s'associa a una reducció d'un 10% del risc cardiovascular, probablement per la reducció del risc d'infart de miocardi no fatal, encara que algun estudis més recents suggereixen que un control estricte podria augmentar la mortalitat per qualsevol causa en pacients amb DM2²⁴.

L'estudi UKPDS va demostrar que un control glucèmic més intensiu reduïa un 25% el desenvolupament de complicacions microvasculars de la DM2. També va demostrar que el control estricte de la pressió arterial en pacients DM2 podia reduir tant les complicacions microvasculars (retinopatia, malaltia renal crònica i neuropatia) i macrovasculars, de forma notable, i com a conseqüència derivada una reducció de la mortalitat associada a la DM2²³.

A Catalunya, en els darrers anys (2007-2018), s'han observat petits canvis en el grau de control de la glucèmia en pacients DM2: des d'un 54.9% a 55.9% de pacients que assoleixen una HbA1c per sota de 7% l'any 2018, que podríem considerar l'objectiu general de control per a pacients amb DM2¹². A més, un 81.1% tenien una HbA1c per sota de 8%, que seria l'objectiu general per a tots els pacients amb DM2 proposat en aquells anys per l'Institut Català de la Salut (ICS), el principal proveïdor de serveis a l'Atenció Primària a Catalunya. En relació al control lipídic (LDL < 100 mg/dL) i de la pressió arterial, la tendència observada és a una millora clara, i l'increment de pacients que van assolir els objectius al final del període d'observació va ser més gran sobretot en pacients amb malaltia cardiovascular¹².

Un altre dels aspectes de la diabetis que impacten en la salut de les persones a tenir en compte és el deteriorament de la qualitat de vida que suposa. En l'estudi CODE-2, realitzat a Espanya en pacients DM2 en l'entorn d'Atenció Primària, es va observar que els pacients amb DM2 tenien una pitjor qualitat de vida que altres tipus de pacients².

La diabetis constitueix un gran repte per a la salut pública en el segle XXI. El 75% dels costos generats per la diabetis es poden atribuir al maneig de les complicacions tardanes, i pel mal control crònic de la glucèmia i d'altres factors de risc cardiovascular associats. D'aquesta despesa sanitària, el 90% es dedica a la diabetis tipus 2, la més prevalent. En un estudi publicat a Catalunya, es va observar que els pacients amb DM2 presentaven un increment del cost sanitari d'aproximadament d'un 72% respecte a les persones sense DM2 de la mateixa edat i sexe atesos a l'Atenció Primària²⁵.

1.4. Maneig de la diabetis i altres factors de risc cardiovascular

El maneig clínic de la diabetis requereix un abordatge multifactorial centrat en la reducció del risc i la progressió de les complicacions cròniques de la diabetis tant microvasculars com macrovasculars, que requereix un abordatge integral del risc cardiovascular i una atenció centrada en la persona (característiques i context)²⁶.

El control estret de la glucèmia, la pressió arterial, i el perfil lipídic contribueix a reduir les complicacions associades a la diabetis així com al mortalitat associada, més encara si s'assoleix de forma global. Així doncs, l'abordatge multifactorial de tots els factors de risc son la base de l'atenció clínica dels pacients amb DM¹².

La pràctica basada en l'evidència està implícita en les polítiques, gestió, i educació dels serveis de salut a tot el món desenvolupat. No obstant això, la gran quantitat d'informació podria complicar el procés de presa de decisions en la selecció adequada del tractament per a cada pacient. Les guies de pràctica clínica, i els protocols clínics i terapèutics són documents que proporcionen als professionals sanitaris informació actualitzada i estructurada per a una millor gestió dels pacients. Les guies clíniques i terapèutiques es consideren recursos essencials per planificar, oferir, avaluar i millorar la qualitat dels serveis sanitaris²⁷.

Existeixen nombroses guies de pràctica clínica nacional i internacionals amb l'objectiu d'oferir una atenció de qualitat als pacients amb diabetis, i a l'hora reduir la variabilitat entre els professionals de l'Atenció Primària²⁸. En les maneig de la DM2 les noves recomanacions proposen un enfoc holístic, multifactorial i centrat en la persona i tenint en compte la història natura de la diabetis²⁹. Segons els Standards of Care in Diabetes 2024 en adults amb DM2 que no hagin assolit els seus objectius glucèmics individualitzats, la selecció dels fàrmacs hipoglucemians ha de tenir en compte els objectius glucèmics i de pes individualitzats, així com la presència d' altres comorbiditats metabòliques i el risc d' hipoglucèmia.

Només per a la diabetis, són centenars les guies i recomanacions de les que disposem, algunes basades en la evidència, però altres fruit de l'opinió d'experts. Cal que aquestes s'actualitzin de forma constant, i en consultar-les cal tenir en compte els possibles conflictes d'interès que hi puguin haver en la seva elaboració. Són limitacions d'aquestes guies la qualitat, l'aplicabilitat, la participació, i el rigor en el seu desenvolupament³⁰.

En un estudi transversal dut a terme a Espanya, es va observar una adherència adequada a les guies de pràctica clínica per part dels metges d'Atenció Primària per a la majoria de pacients amb obesitat, fragilitat, o diagnosticats de DM2, sent aquest percentatge major en pacient amb un diagnòstic recent de DM2³¹. El maneig de la diabetis inclou el control de la glucèmia, el pes, els factors de risc cardiovascular, les comorbiditats i les complicacions, sent el pacient amb les seves preferències i els determinants socials de la salut el centre d'aquest model d'atenció a una malaltia crònica com és la DM2³².

Són aspectes fonamentals en l'atenció a la diabetis promoure els canvis d'estils de vida, les mesures dietètiques, l'activitat física i la cura del benestar emocional de les persones amb diabetis. El tractament farmacològic serà necessari quan aquestes mesures no són suficients per aconseguir els objectius de control de la glucèmia^{32, 33}.

Diversos assajos clínics mostren que la intervenció sobre els estils de vida és més efectiva que l'atenció estàndard sobre el control glucèmic en els pacients amb DM2, sobretot si aquesta intervenció resulta en una pèrdua ponderal, i això s'hauria de traduir en canvis en el model d'atenció al pacient amb diabetis³⁴. L'elecció del tractament farmacològic hipoglucemiant de la diabetis ha esdevingut més complexa en els últims anys, doncs l'arsenal terapèutic s'ha incrementat, i l'evidència de l'impacte en les diferents comorbiditats associades a la diabetis que cadascun dels fàrmacs disponibles té, han permès individualitzar més el tractament³².

La diabetis i la obesitat estan íntimament relacionades ja que comparteixen mecanismes fisiopatològics. La resistència a la insulina, una de les principals causes subjacents de la DM2, s'associa a diverses alteracions metabòliques, incloent la intolerància a la glucosa, la dislipèmia, la hiperuricèmia, la hipertensió, i la pròpia obesitat³⁵. Ambdues malalties comparteixen altres mecanismes fisiopatològics com són l'adipositat ectòpica, la inflamació, i la pèrdua de cèl·lules beta pancreàtiques; és per això que un 80% de les persones amb DM2 tenen també sobrepès u obesitat.

L'enfoc centrat en el pes en el tractament de la diabetis ha de ser un dels principals eixos pel benefici en el control glucèmic que té, i l'impacte en els altres factors de risc cardiovascular i sobre la qualitat de vida dels pacients amb DM2³⁶. Una pèrdua del 15% del pes corporal pot tenir un efecte modificador de la malaltia, i revertir les anomalies metabòliques de la DM2.

1.5. Maneig terapèutic de la Diabetis Mellitus tipus 2

En el maneig terapèutic de la diabetis, l'elecció del tractament antidiabètic està condicionada a la presència d'altres comorbiditats, el risc d'efectes secundaris, i les preferències del pacient, entre d'altres. La visió tradicional del maneig amb l'addició esglaonada dels fàrmacs ha canviat ja que es coneix el benefici de la teràpia combinada, inclús des de l'inici, per reduir la inèrcia terapèutica, i actuar sobre els diferents mecanismes fisiopatològics de la DM2.

La metformina continua sent el fàrmac d'elecció per a tots els pacients DM2, excepte si existeixin contraindicacions; aquesta primera línia del fàrmac es basa en la seva eficàcia, el seu baix cost, el baix risc d'hipoglucèmia i l'efecte no desfavorable sobre el pes. La presència d'obesitat o sobrepès és un dels factors determinants en l'elecció del tractament hipoglucemiant. Els canvis més rellevants en les darreres guies de pràctica clínica fan referència a les implicacions dels resultats dels assajos clínics amb objectius cardiovasculars dels diferents fàrmacs antidiabètics.

La presència de malaltia cardiovascular, insuficiència cardíaca o malaltia renal crònica, són condicionants clínics presents en el 15-25% dels pacients amb DM2, i són factors determinants en l'elecció del tractament ja que alguns fàrmacs han demostrat beneficis a nivell cardiovascular, i de reducció de la mortalitat cardiovascular i per qualsevol causa.

En els individus amb malaltia cardiovascular establerta o alt risc cardiovascular, cal prescriure inhibidors del co-transportador de sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT2) o agonistes del receptor de GLP1 (glucagon-like peptide 1) amb beneficis cardiovasculars demostrats. Els pacients amb malaltia renal crònica han de rebre tractament amb iSGLT2 o agonistes del receptor de GLP1, si els primers estan contraindicats. Molts individus acabaran necessitant tractament amb insulina per la pròpia evolució natural de la malaltia, i la insulina es considera una opció terapèutica quan no s'aconsegueixen els objectius de control glucèmic amb altres antidiabètics; d'entrada, es prioritza la modalitat d'insulinització basal pel baix risc d'hipoglucèmia i poca complexitat del tractament²⁶.

1.6. Barreres per al control òptim de la diabetis

La diabetis requereix un abordatge multifactorial centrat en reduir i frenar la progressió de les complicacions microvasculars i macrovasculars associades a la malaltia. Per assolir aquest objectiu, les guies de pràctica clínica recomanen una aproximació global als diferents aspectes metabòlics de la diabetis i els factors de risc cardiovascular, sobretot el control glucèmic i dels lípids, la tensió arterial i la cessació de l'hàbit tabàquic³⁷. A pesar de l'evidència disponible són molts els pacients que no assoleixen els objectius de control glucèmic, colesterol o tensió arterial i s'han descrit moltes barreres que expliquen aquest control inadequat. Aquestes barreres es poden classificar segons estiguin relacionades amb el sistema de salut, amb els professionals sanitaris, o amb els condicionants psíquics, socials i emocionals del pacient³⁸.

En l'estudi INTEGRA es va dissenyar una intervenció per millorar el control glucèmic amb l'objectiu de disminuir la inèrcia terapèutica dels professionals i millorar l'adherència a les recomanacions terapèutiques dels professionals sanitaris per part dels pacients.

1.6.1. Barreres relacionades amb el sistema de la salut

Segons l'estudi IMAGINE, que tenia com objectiu analitzar l'organització del sistema públic de salut espanyol en relació a l'atenció de pacients amb DM2 i les seves comorbiditats associades, el 71,8 % dels pacients amb DM2 eren atesos a l'Atenció Primària, i només un 40% eren derivats a l'Atenció Hospitalària³⁹. Com a conclusions de l'estudi, es van identificar els 3 principals factors per a la millora del maneig i control de la DM2 associada a comorbiditat: el treball multidisciplinar, la formació continuada dels professionals de la salut, i els programes d'educació terapèutica. La manca de temps, la falta de personal qualificat en intervencions sobre estils de vida, i les deficiències organitzatives es van identificar com les principals barreres per la millora assistencial dels pacients.

Una de les barreres descrites més importants que dificulten una atenció òptima del pacient amb diabetis eren la fragmentació del sistema sanitari, la manca d'informació clínica, i un mal disseny en el model d'atenció a una malaltia crònica com és la diabetis³⁸.

Les limitacions de recursos dins el sistema són també una barrera per assolir un bon control glucèmic en pacients amb DM2, entre aquestes cal destacar la gran càrrega de treball, i la manca de temps que segons els professionals soscaven les seves capacitats per oferir una atenció satisfactòria. El finançament inadequat, la manca de personal tant clínic com administratiu, la baixa accessibilitat dels pacients al sistema, així com la comunicació limitada amb els serveis especialitzats són factors relacionats amb la organització dels sistemes de salut que afecten al control de la malaltia. Altres factors que suposen barreres dins del sistema de salut són la manca d'unificació de protocols de salut i la falta de conscienciació sobre l'impacte de la prevenció i l'educació en salut de la població³⁸.

En el nostre context, cal destacar un document que pretén donar unes pautes farmaco-terapèutiques que pretenen actuar com a element comú, transversal i homogeni que garanteixi una atenció al pacient basada en criteris d'eficàcia, qualitat i seguretat que són les Pautes per a l'Harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2 des de la perspectiva de l'Atenció Primària i Comunitària, considerant en termes poblacionals els criteris d'eficiència i sostenibilitat de la prestació sanitària per garantir l'accessibilitat universal i l'equitat⁴⁰. Aquestes pautes, en la versió anterior a l'actual, que estava en vigor en el moment de la realització de l'estudi d'aquesta tesi, condicionen el tractament farmacològic de la DM2, limitant la recomanació de l'addició d'un segon fàrmac a les sulfonilurees i la insulina en la majoria de pacients. Aquestes recomanacions no estan alineades amb altres guies de pràctica clínica, com pot ser la publicada per la redGDPS, en la qual es tenen en compte tots els condicionants clínics dels pacients per recomanar un o altre tractament farmacològic⁴¹.

Els professionals d'Atenció Primària s'enfronten a múltiples reptes en la complexitat inherent a l'atenció a la diabetis, i refereixen que els hi generen frustració els resultats obtinguts en relació als objectius del tractament. En una revisió sistemàtica que pretenia identificar les barreres per al mal control de la diabetis a l'Atenció Primària, es va descriure que els professionals clínics no tenen confiança en els seus coneixements i habilitats en tasques particulars com és el procés d'insulinització i la facilitació de canvis d'estil de vida. Malgrat que les polítiques impulsen l'autogestió de la malaltia per part del pacient, els professionals detecten limitacions en compartir la responsabilitat de la cura de la malaltia amb els pacients. També es van observar barreres que s'originen en la relació entre els diferents nivells assistencials, i també en la relació entre metges i infermeres, sobretot pel que fa a qui té la responsabilitat clínica sobre el pacient³⁸.

1.6.2. Barreres psicològiques, socials i emocionals relacionades amb els pacients

La diabetis és una malaltia crònica, i per tant, l'autogestió de la malaltia i la motivació per l'autocura són elements clau per assolir un bon control glucèmic. Aquesta autocura suposa exigències a nivell físic,

intel·lectual, emocional i social, i requereix un esforç constant i adaptació als canvis de circumstàncies vitals. La manca de resiliència o d'alfabetització pot suposar un baix nivell d'autogestió de la malaltia⁴².

Els determinants socials de la salut tenen un impacte important en el control de malalties cròniques com al DM2. L'evidència ens diu que el nivell socioeconòmic, el veïnat i les condicions ambientals així com l'entorn alimentari, l'atenció sanitària i el context social tenen una relació important amb els resultats en salut en diabetis. Aquelles persones amb un nivell socioeconòmic baix, que inclou nivell d'estudis, nivell econòmic i ocupació laboral d'un individu, tenen més risc de desenvolupar DM2, patir més complicacions i morir de forma prematura⁴³.

A nivell emocional, s'ha descrit que la depressió, l'ansietat i la por com barreres per l'autogestió de la malaltia, però al mateix temps aquestes emocions poden ser també una oportunitat per al canvi, que pot tenir un impacte positiu en la malaltia. La por a les agulles, a l'augment de pes o a les hipoglucèmies causades pel tractament amb insulina tenen connotacions negatives en gestió de la malaltia³⁸.

Un estudi qualitatiu realitzat a Catalunya pel nostre grup de recerca, i que es va dur a terme com a fase prèvia al disseny de l'estudi INTEGRAL, va mostrar que els pacients amb diabetis tenien identificades una gran varietat d'estratègies per gestionar la seva malaltia, però aquesta capacitat d'autogestió es veia dificultada per motius diversos com són dificultats econòmiques, situacions familiars complexes, manca de consciència de malaltia, i falta de motivació. Els pacients de l'estudi expressaven que pot resultar difícil que realitzar canvis en l'estil de vida i trobar un fàrmac adequat per millorar la glucèmia. Molts pacients també van afirmar que no seguien les recomanacions dietètiques de forma adequada. Aquesta manca d'adherència a la dieta va mostrar-se de forma més rellevant en població immigrant, degut probablement a barreres econòmiques i socio-culturals⁴⁴.

Altres barreres per a un bon control glucèmic relacionades amb el pacient són la manca de coneixement per part dels professionals de la salut de les pors, i les creences de les persones, així com ignorar les expectatives i el context dels pacients. Conèixer-les pot ajudar a construir una relació professional-pacient positiva que pot beneficiar l'adherència dels pacients a les recomanacions de canvis d'estil de vida o de tractament farmacològic⁴⁴. Una bona relació metge-pacient i una comunicació efectiva, així com la presa de decisions compartida, són claus per facilitar que els pacients coneguin bé la seva malaltia i el tractament d'aquesta⁴⁵.

1.6.3. La manca d'adherència

L'adherència es defineix com el grau en que la conducta d'un pacient, en relació amb la presa de medicació, el seguiment d'una dieta o la modificació dels hàbits de vida, es correspon amb les recomanacions acordades amb el professional sanitari⁴⁵. L'adherència al tractament farmacològic és sovint subòptima, fins un 50% dels pacients no pren la medicació prescrita en la forma en que se'ls hi recomana. La Organització Mundial de la Salut (OMS) ha detectat 5 grups de factors relacionats amb l'adherència al tractament en malalties cròniques com la diabetis: factors socio-econòmics,

factors relacionats amb els sistemes de salut, factors relacionats amb la pròpia malaltia, altres relacionats amb el tractament i, finalment, factors relacionats amb el pacient. A posteriori, s'ha descrit la importància d'altres factors, com són els psicològics o socials³⁸.

La manca de suport social és un factor limitant en l'adherència al tractament en els pacients amb DM2, i té un impacte negatiu en la salut. L'elevat cost d'algun dels tractaments farmacològics també fan reduir l'adherència a aquests. Els pacients de més de 25 anys i les dones es mostren menys adherents a les recomanacions en relació a activitat física, mentre que els homes són menys adherents a les recomanacions dietètiques⁴⁶.

La complexitat del tractament redueix l'adherència, i la milloren altres aspectes del tractament com són la monoteràpia o les pautes simples, dosificacions amb intervals més grans, i el fet de que es requereixi menys freqüentment accions per l'autocura⁴⁶.

Dins del grup de factors relacionats amb els sistemes de salut, el que més negativament impacta en l'adherència és la mala relació metge-pacient⁴⁶. La durada de la malaltia, la fragilitat i la depressió són condicionants clínics que disminueixen l'adherència a les recomanacions terapèutiques. La depressió, l'ansietat i els problemes emocionals redueixen l'adherència al tractament igual que el consum excessiu d'alcohol, i les creences sobre els tractaments farmacològics. En canvi, tenen un impacte positiu en l'adherència l'acceptació de la malaltia, la satisfacció amb la qualitat de vida, el sentit de la coherència, l'autoestima i l'autoeficàcia.

Un estudi realitzat en població canadenca va concloure que 1 any després de l'inici del tractament amb antidiabètics orals, aproximadament un 20% dels individus ja no prenen cap tipus de fàrmac antidiabètic. Tant la persistència com el compliment del tractament es van associar a edat avançada, el fet de viure en una zona rural, el nivell socioeconòmic baix, el fet de que el primer fàrmac antidiabètic oral hagués estat prescrit per un metge de família, i la història d'ús de més de 5 fàrmacs diferents. Es va observar que el compliment terapèutic es reduïa quan el tractament inicial incloïa un secretagog, o si havien consultat al metge 8 vegades o més abans d'iniciar el tractament farmacològic⁴⁷.

En un estudi recentment publicat, dut a terme en població espanyola atesa a l'Atenció Primària, que pretenia avaluar el grau i els factors relacionats amb l'adherència al tractament antidiabètic no insulínic, es va observar que l'adherència als antidiabètics no insulínics estava lluny de ser òptima, i que aproximadament la meitat dels pacients no adherents haurien de millorar-la per aconseguir un control glucèmic adequat. Entre les conclusions de l'estudi, podem destacar que es va observar major adherència amb el tractament amb metformina, i la més baixa entre els pacients tractats amb tiazolidinediones, i que l'HbA1c i l'ús d'agonistes del receptor de GLP1 i iSGLT2 es relacionava de forma negativa amb la bona adherència al tractament⁴⁸.

En una revisió sistemàtica sobre l'adherència als antidiabètics orals, publicada l'any 2023, s'ha observat que les principals causes de manca d'adherència al tractament són l'aparició d'efectes

secundaris dels fàrmacs i els obllits a l'hora de prendre la medicació⁴⁷. A més, s'ha observat que els pacients abandonen els tractaments quan pateixen aquests efectes secundaris, sense informar als seus metges de família de referència, fet que ens indica que cal que treballem per enfortir la relació amb els pacients per millorar l'adherència terapèutica. L'elevat cost de la medicació impacta negativament en l'adherència al tractament, i existeixen moltes diferències segons la regió observada degut a les diferències en el reemborsament del preu del fàrmac segons el sistema sanitari.

En un estudi que comparava l'adherència al tractament en diferents malalties cròniques altament prevalents, es va observar que aquesta era significativament diferent entre els pacients amb hipertensió, diabetis i dislipèmia, sent especialment més baixa en pacients amb dislipèmia⁴⁹. En el cas de la hipertensió i la DM, la probabilitat de prendre la medicació segons la prescripció augmentava. Es va observar també que l'adherència augmentava en població d'edat avançada i en el sexe femení.

Podem concloure doncs que tots aquests factors redueixen l'adherència al tractament antidiabètic, suposen una barrera important per la gestió reeixida de la DM2, i contribueixen de forma important a l'impacte en costos econòmics generat per la diabetis, augmenten el risc de complicacions, d'hospitalització i de mort⁴⁷.

1.6.4. La inèrcia terapèutica

La inèrcia es defineix com la fallida en l'inici o la intensificació del tractament de forma oportuna i adequada en pacients amb condicionants clínics com són la hipertensió, la dislipèmia o la hiperglucèmia⁵⁰, o com s'ha definit més recentment, no tancar la bretxa entre la pràctica més adequada i la pràctica habitual⁵¹. El valor a partir del qual es recomana intensificar el tractament hipoglucemiant pot variar des de 6,5 fins a 8% de HbA1c depèn de les directrius que es tinguin en compte, i és a partir del 8% que en la nostra institució, l'Institut Català de la Salut, es donen incentius a professionals⁵².

Pel que fa a l'interval adequat per a l'ajust de la medicació, alguns consideren que cal intensificar el tractament sempre que la HbA1c superi l'objectiu individualitzat per a cada pacient, mentre que altres recomanen que es faci sempre que el pacient no es mantingui en el seu interval d'objectiu de control durant 3 mesos. Cal destacar que la majoria d'estudis publicats ens diuen que els nivells d'HbA1c superen amb escreix els llindars acceptables en el moment d'intensificació del tractament⁵².

La inèrcia afecta tots els estadis del tractament de la DM2, des de l'inici del primer tractament antidiabètic oral fins a la insulinització; però dades recents ens diuen que és un problema que augmenta amb la intensificació del tractament i, per tant, afecta més a pacients amb mal control de la DM2⁵³. Segons un estudi publicat per Mata-Cases, a Catalunya, la inèrcia clínica afecta un terç dels pacients amb DM2 amb mal control glucèmic, i la modificació del tractament es fa quan els nivells d'HbA1c estan 1,4 punts percentuals per sobre del valor objectiu recomanat, sent aquesta inèrcia més freqüent en pacients tractats només amb canvis d'estil de vida o monoteràpia oral⁵⁴.

Un estudi de cohorts retrospectiu, publicat l'any 2018, va demostrar que, de mitjana, en pacients amb una HbA1c superior al 7% es va trigar 3 anys en intensificar el tractament d'un a dos antidiabètics orals⁵³. En altre estudi realitzat a Catalunya, per Mata-Cases et al, es va objectivar que la inèrcia terapèutica era present en el 26,2% dels pacients que tenien una HbA1c superior a 7% i en el 18,1% dels pacients amb una HbA1c superior a 8% i no es produïa una intensificació del tractament fins passats 4,2 anys de seguiment del pacient⁵².

En un altre estudi de cohorts retrospectiu, que incloïa més de 80.000 persones, també es va demostrar l'efecte de la inèrcia observant que la intensificació del tractament amb un antidiabètic addicional es donava als 2,9 anys en aquells pacients amb una HbA1c superior a 7% , als 1,9 anys en aquells amb una HbA1c superior a 7,5%, i als 1,6 anys en aquells amb HbA1c superior a 8%. En aquells pacients amb 2 fàrmacs orals la intensificació va trigar fins a 7,9 anys i 6,9 anys per als pacients amb HbA1c superior a 7% i 8%, respectivament⁵⁵.

Segons un estudi multicèntric retrospectiu, dut a terme en població espanyola amb DM2, que incloïa 1.202 pacients, l'addició d'un segon fàrmac antidiabètic es realitza quan els valors de l'HbA1c són superiors als recomanats per les guies de pràctica clínica amb un retard de 2 anys, malgrat que la recomanació de les guies de pràctica clínica sigui d'un màxim de 3 mesos. Un cop superada la inèrcia clínica, i malgrat el retard, després d'un any de tractament intensificat, al voltant del 50% dels pacients van assolir el valor objectiu de control metabòlic (HbA1c <7%) associat a una millora dels paràmetres metabòlics⁵⁶.

Un altre estudi realitzat a l'Estat Espanyol, en el que es va incloure 2.652 adults amb DM2 amb una HbA1c mitjana superior 7%, es va observar que en el seguiment a 4 anys la inèrcia terapèutica va estar present en el 42,9% dels casos en el subgrup d'individus amb HbA1c superior a 7,5%. La mitjana de temps per la intensificació del tractament va ser de 14,5 mesos. Així doncs, aquesta intensificació es produïa més tard i amb nivells superiors d'HbA1c als recomanats a les guies de pràctica clínica⁵⁷.

En un altre estudi dut a terme a Espanya en que s'avaluava la inèrcia clínica en l'ús d'hipoglucemians orals en pacients DM2 no insulinitzats, es va observar que la inèrcia s'associa a sedentarisme, hipertensió, i més alt nombre de complicacions microvasculars i macrovasculars. El compliment terapèutic observat va ser del 38%, sent major en pacients amb inèrcia clínica parcial (inèrcia que no afecta totes les visites) en relació als que no la presentaven, i aquesta inèrcia s'associava de forma independent al gènere femení i menor durada de la malaltia⁵⁸. Una revisió sistemàtica recent que inclou 53 estudis ens diu que en la majoria d'aquests el temps mitjà d'intensificació del tractament farmacològic en aquelles persones amb nivell d' HbA1c per sobre de l'objectiu, és superior a 1 any. A més descriu com la inèrcia terapèutica augmenta a mesura que augmenta el nombre d'antidiabètics orals prescrits⁵⁸.

Tots aquests resultats mostren que la inèrcia terapèutica és un problema que afecta al control glucèmic i la qualitat de vida dels pacients, però també té un impacte important a nivell de costos sobre els sistema sanitari, perquè suposa un maneig inadequat de la diabetis que provoca un augment de les complicacions microvasculars i macrovasculars associades a la diabetis⁵³.

Les causes d'inèrcia terapèutica són complexes, i poden estar relacionades amb els professionals de la salut en un 50% dels casos, amb els pacients en un 30% de les situacions clíniques, i amb el sistema en la resta de casos⁵³. Les relacionades amb els professionals poden incloure dificultats com el temps limitat en l'atenció mèdica, la manca de coneixements, i les variacions en les recomanacions en les guies de pràctica clínica. També són causes d'inèrcia relacionades amb els professionals la manca d'experiència en el maneig de la DM2, així com la percepció dels efectes secundaris dels tractaments. Existeixen moltes barreres relacionades amb l'inici, la titulació i la intensificació del tractament amb insulina sobretot per la por a la hipoglucèmia, el guany de pes i l'impacte en la qualitat de vida dels pacients.

Les principals barreres per la intensificació del tractament relacionades amb el pacient són degudes a les preocupacions pels efectes secundaris dels tractaments, no entendre correctament les pautes terapèutiques, i la multimorbiditat associada a la DM2, que fa que s'acumulin diverses malalties i, per tant, diversos tractaments en un mateix pacient⁵⁹. L'aversió dels pacients al tractament amb insulina és deguda a causes com a la por a les agulles, l'ansietat generada per les injeccions, la por als autocontrols, i els canvis de dosis d'insulina que poden comportar, així com la resistència psicològica a la insulina, incloent l'ansietat i la depressió⁶⁰.

Entre les causes relacionades amb el sistema sanitari que provoquen la manca d'intensificació del tractament farmacològic cal destacar principalment els costos econòmics de la medicació, en segon lloc la baixa accessibilitat al sistema sanitari en algunes regions, així com les cobertures deficitàries de les assegurances mèdiques i finalment els plans de salut pobres i no individualitzats a les necessitats dels pacients amb DM2. Totes elles tenen com a conseqüència un mal control de la diabetis⁵³.

En un estudi observacional publicat per D. Mauricio et al, que va incloure 3.139 pacients amb DM2, va concloure que no aconseguir els objectius d'HbA1c de $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) als 3 mesos d'iniciar tractament amb insulina basal augmentava el risc de no assolir l'objectiu 24 mesos després⁶¹. Aquest fet cal tenir-lo en compte a l'hora de dissenyar estratègies de millora de l'atenció a la DM2.

Així doncs, la inèrcia terapèutica redueix la possibilitat d'assolir els objectius terapèutics en la DM2, i això comporta un mal control metabòlic que es pot traduir amb els anys en complicacions tant macrovasculars com microvasculars, a més, el control precoç de la glucèmia s'associa a millor control a llarg plaç⁵³. A més, una conseqüència important de la inèrcia són els costos pel sistema de salut generats pel deteriorament associat a les complicacions de la DM degut a un mal control glucèmic.

1.7. Estratègies per a millorar el control de la DM2 i els factors de risc cardiovascular associats

Els pacients amb DM2 tenen una elevada prevalença de comorbiditats cròniques com la hipertensió, la dislipèmia, la malaltia renal crònica, i les malalties cardiovasculars. Aquestes comorbiditats presenten una elevada co-prevalença en aquests pacients i aquesta augmenta amb l'edat. D'aquí la

importància d'un abordatge integral de la DM2 que puguin permetre reduir la càrrega i la mortalitat associada a la malaltia⁶². Els beneficis cardiovasculars del control glucèmic disminueixen quan un pacient amb DM2 té associades altres comorbiditats, fet que també pot empitjorar l'adherència al tractament farmacològic, impactar negativament en la qualitat de vida de les persones, i contribuir a incrementar la despesa sanitària. Així doncs, l'atenció integral del pacient amb DM2 amb comorbiditats associades constitueix un gran repte assistencial³⁹.

Les estratègies de millora de la qualitat de l'atenció a la diabetis per incrementar l'efectivitat de les intervencions en pacients amb diabetis, inclouen mesures que tenen com a objectiu canvis en el sistema sanitari, en la tasca dels professionals de salut, i en els pacients. Existeixen diverses experiències d'intervencions de millora de la qualitat assistencial. En la meta-anàlisi de Tricco et al de 98 assajos clínics que avaluaven estratègies de millora de la qualitat assistencial, es van observar reduccions significatives de la HbA1c (-0,37%), de colesterol LDL (0,1mmol/L), i de pressió arterial sistòlica i diastòlica (3,13 i 1,55 mmHg, respectivament). Aquestes estratègies semblen ser més efectives en pacients que no assoleixen els objectius de control, concretament en pacients amb una HbA1c per sobre de 8%; així doncs, la selecció acurada dels pacients que es poden beneficiar d'aquestes intervencions cal tenir-la present a l'hora de dissenyar estratègies de millora de l'atenció al pacient amb DM2⁶³.

D'acord amb aquests resultats, les intervencions per millorar l'atenció a la diabetis s'haurien de centrar-se en persones amb mal control glucèmic, i definir estratègies centrades en els professionals i l'organització que hagin demostrat ser eficients, com poden ser: el retorn de la informació obtinguda dels resultat assistencials, la formació dels professionals i canvis organitzatius que incloguin registres electrònics, recordatoris clínics, i incentius econòmics als professionals⁶⁴.

L'abordatge de la cronicitat requereix un enfoc multidimensional, proactiu, continuat, integral i sistèmic, amb l'eix central del pacient actiu i informat³⁹. El maneig de la diabetis, basat en un model d'atenció a la cronicitat, té com a eixos principals l'atenció en equip centrada en la persona, el maneig integral de la diabetis i les seves comorbiditats, i una comunicació efectiva entre tots els professionals que atenen el pacient. Són elements clau per la millora en el maneig de la diabetis que el sistema esdevingui proactiu amb la planificació anual de les visites, el suport per l'autogestió de la malaltia, la disposició d'eines de suport per a la presa de decisions clíniques basades en la evidència, els sistemes d'informació clínica adequats, les polítiques sanitàries per impulsar els canvis d'estil de vida i, per últim, que els sistemes de salut estiguin basats en la qualitat assistencial⁶⁵.

Un estudi d'efectivitat a 5 anys d'un model d'atenció a la diabetis, realitzat en 53.436 persones amb DM2 a l'Atenció Primària, que avaluava un "Programa d'Avaluació de Riscos i Gestió de la DM2" per millorar la qualitat de l'atenció va mostrar una reducció de les complicacions cardiovasculars del 56.6%, microvasculars del 11.9%, i de la mortalitat del 66.1%, a més d'una reducció de l'ús d'altres nivells assistencials⁶⁶. A Catalunya, el grup GEDAPS (Grup d'estudi de la Diabetis en Atenció Primària de Salut), del qual n'és membre la doctoranda, ha dut a terme un programa de

millora contínua de la qualitat assistencial de la diabetis mellitus tipus 2 a l'Atenció Primària amb l'objectiu de reduir les complicacions a llarg termini derivades de la malaltia. L'impacte d'aquest programa va ser positiu tant en la reducció de l'HbA1c, la pressió arterial i el perfil lipídic, com en la reducció de complicacions microvasculars i macrovasculars, específicament en aquells individus més grans de 75 anys i que vivien en zones rurals, fet que també s'havia observat en estudis previs. Aquest programa es basava en l'abordatge multifactorial i la implementació de les recomanacions de Saint Vincent, i consistia en la revisió de guies de pràctica clínica, la seva difusió a través de seminaris que es realitzaven anualment, i el retorn als professionals de la informació clínica dels resultats dels processos avaluats⁶⁷.

1.7.1. Eines digitals en l'atenció a la DM2

En una revisió sistemàtica recentment publicada, la telemedicina s'ha identificat com un mitjà factible i possible per millorar l'atenció als pacients amb diabetis, i oferir-los suport en l'autogestió de la malaltia⁶⁷. La telemedicina pot ser en forma de consultes telefòniques, missatges de text, i programes en línia. Aquestes mesures han demostrat ser cost-efectives i implementables en la pràctica clínica, però l'evidència diu que la seva aplicació fins al moment no està generalitzada. L'efecte positiu sobre el control de la glucèmia, mesurat per la HbA1c, només es va observar en la meitat dels estudis que mesuraven aquest efecte. Una altra conclusió important d'aquesta revisió, va ser que l'èxit en la implementació de la telemedicina i la telemonitorització rau en realitzar una intervenció educativa o que es realitzi sobre una població amb nivell d'estudis superiors.

L'efectivitat de la telemedicina en millorar el control glucèmic en pacients amb DM2 millora quan suposa una acció complementària a les consultes presencials i intervencions sobre la dieta o el tractament farmacològic⁶⁷. En relació a l'avaluació de les diferents estratègies de telemedicina en l'abordatge de la DM2, en una revisió sistemàtica es va observar que la més efectiva de totes les era la teleconsulta. L'impacte d'aquestes intervencions en el control glucèmic podia suposar una reducció de l'HbA1c entre un 0,37 i un 0,71%, depenent de l'estratègia utilitzada. No es va observar milloria en altres resultats com la qualitat de vida, la reducció de la pressió arterial i el colesterol, o la reducció del risc d'hipoglucèmia. El major potencial de la telemedicina rau en facilitar-ne l'accés especialment en aquelles zones on l'accessibilitat als recursos sanitaris és més limitada, com són les zones rurals⁶⁸.

La utilització de la telemedicina va augmentar de forma significativa arran de la pandèmia per COVID-19. En una revisió sistemàtica publicada recentment, s'avalua la teleconsulta sincrònica per a pacients amb DM2, que consisteix en que metges i pacients poden conversar en temps real, garantint la seguretat i la comunicació de forma similar a l'atenció presencial⁶⁹. Es va observar que aquesta tenia un efecte positiu en el control glucèmic, i podria esdevenir una alternativa a la pràctica clínica habitual a tenir en compte per al disseny de programes de millora de la qualitat assistencial en DM2. Les polítiques actuals de salut pública potencien la transformació digital com una eina de transformació del sistema⁶⁹.

1.7.2. Estratègies per millorar l'adherència al tractament

L'absència de signes i símptomes clínics associats a la DM2 contribueix a la baixa percepció del risc de desenvolupament de les complicacions associades a la mala adherència terapèutica; per tant, la identificació de noves eines per a la gestió de la cronicitat, que millorin la consciència de malaltia, és fonamental per millorar l'adherència. Del fet que els pacients abandonin el tractament sense comunicar-ho al seu metge de família es dedueix que l'enfortiment de la relació entre pacients i professionals de la salut augmentaria l'adherència terapèutica.

La complexitat del tractament també és un factor clau en l'adherència. Els pacients que reben diversos tractaments són menys adherents que aquells tractats amb monoteràpia. Les associacions a dosi fixes 2 o més principis actius podrien ser també una oportunitat de millora de l'adherència per l'ús de menys comprimits diaris⁴⁷.

Un repte en la millora a l'atenció als pacients amb DM2 rau en l'abordatge de les emocions que es generen en els professionals en el maneig de la DM, sobretot en relació als canvis de comportament dels pacients i la manca d'adherència. La implementació de programes educatius estructurats, i la formació dels professionals en l'enfoc conductuals per motivar el canvi podria millorar la gestió de les emocions generades per la DM en els professionals³⁸.

Millorar l'adherència terapèutica és un repte per la seva complexitat. La definició d'objectius individualitzats i l'elecció d'un tractament adequat que tingui en compte les característiques individuals, les preferències personals, l'esperança de vida, la presència de comorbiditats i el perfil risc/benefici dels antidiabètics orals, serien elements claus per la millora de l'adherència al tractament dels pacients DM2.

1.7.3. Mètodes per vèncer la inèrcia

Diversos dels estudis mencionats en relació a la inèrcia posen de manifest la necessitat de noves estratègies educatives per ajudar als metges de família a iniciar la intensificació del tractament des del moment en que es detectin els primers signes de mal control glucèmic per evitar la progressió de la malaltia. L'evidència ens diu que els mètodes per vèncer la inèrcia clínica poden categoritzar-se segons si l'aproximació és sobre el sistema els professionals o els pacients.

Els professionals han de millorar les seves competències en el maneig de la DM, i tenen a l'abast guies de pràctica clínica que recomanen revisar el tractament cada 3-6 mesos, com és el cas de les recomanacions de ADA-EASD³² o la guia clínica de la RedGDPS³³. També s'ha observat que la pro-activitat en el maneig de la DM2, i una bona relació metge-pacient, així com l'atenció multidisciplinària, milloren el control glucèmic⁵³.

Les eines digitals poden ajudar a vèncer la inèrcia terapèutica dels professionals sanitaris ajudant en la presa de decisions, i els sistemes d'Intel·ligència Artificial poden suggerir règims terapèutics

específics per a cada pacient tenint en compte factors individuals i ajudar en la interpretació de proves complementàries com la retinografia²⁹.

Altres recursos digitals com són les aplicacions de mòbils per l'autogestió de la diabetis, i recordatoris de les visites poden millorar l'adherència al tractament per part dels pacients. El suport psicològic pot ser un element important per als pacients poc adherents o que necessiten suport per al maneig de la malaltia per reduir les pors i l'ansietat⁵³.

Com s'ha mencionat en diverses ocasions anteriorment, la millora de l'atenció a la DM2 a l'Atenció Primària és una necessitat. L'enfocament multidisciplinari i la implementació de les guies de pràctica clínica són eines per ajudar a la intensificació del tractament.

Estratègies integrals d'abordatge de la DM2 a l'Atenció Primària com la proposada en l'estudi INTEGRA, que fou l'objectiu d'aquesta tesi doctoral, pretenen millorar l'atenció a la DM2 per tal d'aconseguir millors resultats en el control glucèmic, i així reduir les complicacions i la mortalitat associades.

2. HIPÒTESI

La intensificació del tractament per optimitzar el control glucèmic i el d'altres factors de risc, com els lípids, la pressió arterial, l'hàbit tabàquic, i l'exercici físic, en els pacients amb DM2 ha mostrat beneficis en termes de complicacions associades a la malaltia.

Les principals guies de tractament de la DM2 recomanen objectius de control glucèmic, de pressió arterial i de lípids en consonància amb l'evidència disponible. Tot i això, la pràctica clínica real està lluny d'assolir els objectius recomanats i desitjables en una bona part de la població del nostre entorn assistencial.

Aquesta realitat ens ha de dur a la cerca d'estratègies que ens permetin assolir cada vegada més als objectius de control, i que la seva implementació sigui factible en un entorn de pràctica clínica real en l'Atenció Primària de la Salut. En el context actual de limitació de recursos i accessibilitat a l'Atenció Especialitzada de la Salut fora dels Centres d'Atenció Primària, es planteja com a estratègia la millora de les accions dirigides a incrementar les competències dels professionals de l'Atenció Primària. Seguint aquesta línia de pensament, ens vàrem plantejar realitzar un tipus d'intervenció basada en una estratègia d'atenció integral al pacient amb DM2 a l'Atenció Primària.

La nostra hipòtesi consistí en que en les persones amb DM2 inadequadament controlades, una intervenció integral a partir d'una consulta monogràfica i una intervenció multicomponent centrada en reduir la inèrcia terapèutica, i incrementar l'adherència, podia millorar l'autogestió de la malaltia per part dels pacients, millorar el control de la glucèmia, i de manera secundària, també altres objectius de control metabòlic i de control de factors de risc, en comparació amb la pràctica clínica habitual.

3. OBJECTIUS

L'objectiu principal de l'estudi INTEGRRA va ser avaluar si una intervenció multicomponent i multidisciplinària realitzada a l'atenció primària millorava el control glucèmic en pacients amb diabetis tipus 2 en comparació amb la pràctica clínica habitual. La intervenció INTEGRRA es centrava en reduir la inèrcia terapèutica dels professionals i augmentar l'adherència dels pacients als tractaments proposat pels professionals d'atenció primària.

Com a objectius secundaris, en relació a aquesta tesi, s'inclouen els següents:

- Determinar el percentatge de pacients que aconseguen una concentració d'HbA1c inferior a 7%, i inferior a 8%.
- Determinar si el control lipídic, mesurat per la concentració mitja de colesterol LDL, colesterol no-HDL i triglicèrids, presenta una milloria respecte al grup control.
- Determinar si el percentatge de pacients que aconseguen unes concentracions de colesterol LDL, colesterol HDL i triglicèrids, definides en les guies de l'Institut Català de la Salut, és millor que en el grup control.
- Determinar si el percentatge de pacients amb diabetis que aconseguen una mesura mitja de PAS < 140 mmHg, i una PAD < 90 mmHg és millor que en el grup control.

4. METODOLOGIA

4.1. Disseny de l'estudi

Es va realitzar un estudi amb metodologia mixta, que va comparar pacients amb DM2 i mal control glucèmic definit per un valor d'HbA1c > 9% en l'última prova realitzada en el decurs dels 12 mesos anteriors a la inclusió de l'estudi, i es van tractar amb dues intervencions amb enfocaments diferents amb un grup control que només rebia atenció clínica habitual. Es pot consultar el protocol complet de l'estudi INTEGRA en l'Annex 1.

La metodologia mixta per al desenvolupament d'intervencions complexes consta de dues fases: una primera fase consistent en un estudi qualitatiu amb l'objectiu identificar estratègies viables per superar les barreres al tractament que es realitza a través d'entrevistes personals amb pacients i professionals; els resultats d'aquest primer estudi es van publicar prèviament ⁴⁴. La segona fase és quantitativa, i correspon a l'execució de l'assaig clínic, objecte d'aquesta tesi doctoral. Aquesta fase 2 es tractava d'un estudi controlat no aleatoritzat, intervencionista i pragmàtic.

Es va dissenyar aquest estudi tenint en compte que el grup d'intervenció 2 era el grup control del grup d'intervenció 1, en el que s'implanta la consulta monogràfica específica. La Intervenció del grup 1 incloïa la intervenció principal de la qual se'n volia estudiar l'eficàcia per millorar el control glucèmic. Paral·lelament al grup d'intervenció 2, vam decidir incloure un grup de comparació addicional format per subjectes amb diabetis tipus 2 que atesos als centres d'atenció primària gestionats per la nostra institució dins la mateixa regió, amb subjectes seleccionats segons els mateixos criteris d'estudi. Per seleccionar aquest darrer grup, es va utilitzar la base de dades del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la investigació en Atenció Primària (SIDIAP), que conté les històries clíniques electròniques dels pacients atesos als centres d'atenció primària dels mateixos districtes assistencials que no participaven en l'estudi.

4.2. Àmbit d'estudi

Aquest estudi es va realitzar en centres d'atenció primària de 3 territoris assistencials diferents de l'Institut Català de la Salut (Lleida, Barcelona, i Girona). Cada àrea bàsica d'atenció sanitària va ser seleccionada amb característiques similars, i es va organitzar en el grup d'intervenció 1 (IG-1), el grup d'intervenció 2 (IG-2) i un grup de control.

4.3. Característiques dels participants

Els criteris d'inclusió per participar a l'estudi eren els següents: DM2 de més d'un any de durada de la malaltia, edat entre 30 i 80 anys, HbA1c > 9% en l'última prova realitzada en els 12 mesos anteriors a la inclusió en l'estudi, sense canvis en el tractament antidiabètic dins del període dels 3 mesos anteriors (els canvis en la dosi d'un fàrmac en el tractament antidiabètic no es consideraran criteris d'exclusió). Els participants havien de complir tots els criteris, i acceptar participar a l'estudi signant el consentiment informat.

Els criteris d'exclusió foren els següents: DM2 controlada per l'endocrinòleg en el moment de la inclusió, tractament amb glucocorticoides sistèmics o tractament amb orlistat (de forma crònica o durant els dos mesos anteriors a la inclusió), esperança de vida estimada inferior a 2 anys, tractament actiu per tumors malignes (que no fos càncer de cèl·lules basals o càncer de pell de cèl·lules escamoses), trastorns mentals greus (psicosi, trastorn afectiu bipolar, episodi depressiu greu amb símptomes psicòtics), insuficiència cardíaca classe III o IV (classificació funcional de la New York Heart Association), demència, trasplantament renal o tractament actual de diàlisi, antecedents d'abús de drogues i/o alcohol, embaràs o lactància, tractament amb fàrmacs immunosupressors, hemoglobínopaties, o anèmia crònica, índex de massa corporal superior 45 kg/m², o qualsevol condició que l'investigador considerés que podria impedir que el pacient finalitzi l'estudi.

4.4. Criteris d'inclusió dels centres d'atenció primària

Els centres d'Atenció Primària participants havien de complir els següents criteris per ser elegibles: I) experiència de més de 5 anys utilitzant el programa eCAP™ (historia clínica electrònica dels Centres d'Atenció Primària de Catalunya) per optimitzar l'ús del programari com a font d'informació i intervenció (avisos, alertes, etc.); II) centres amb més de 10 metges, per obtenir mostres més grans; III) centres pertanyents a diferents àrees assistencials, per augmentar la validesa externa de l'estudi; i IV) acceptació de participar a l'estudi per part per la majoria de professionals del centre.

4.5. Disseny de la intervenció

A cada regió sanitària es van incloure els dos grups d'intervenció, i un grup de control. Es van implementar dues intervencions diferents centrades en reduir la inèrcia dels professionals i reduir les possibles barreres a l'adherència al tractament.

La intervenció 1 constava d'una estratègia integral amb els components següents:

- Una consulta monogràfica realitzada per un metge i una infermera d'atenció primària, amb l'objectiu d'intensificar el tractament per optimitzar la glucosa en sang, la pressió arterial, el perfil lipídic i altres factors de risc cardiovascular.
- Formació bàsica en guies de pràctica clínica: els professionals consultors van participar en tallers relacionats amb guies de pràctica clínica, ampliant així la base de coneixements dels professionals sobre diabetis, aportant-los un major grau d'autonomia en la gestió de casos de diabetis.
- Formació de professionals en coaching: tots els professionals dels centres d'atenció primària van participar en un programa de formació de 7 hores de coaching amb continguts teòrics-pràctics sobre les següents matèries: estratègies d'escolta activa; estratègies de comunicació sense judici de valor; donar suport a les estratègies per desenvolupar habilitats d'autogestió

de la diabetis, la hipertensió i la hiperlipèmia; estratègies per donar suport social i emocional; estratègies per motivar els canvis d'estil de vida; estratègies per afavorir l'adherència a la medicació; i estratègies per accedir als recursos comunitaris.

- Programa de formació de 2 hores per actualitzar la seva formació per revisar els casos pràctics tractats en consulta des del punt de vista de l'estratègia de coaching.
- Intervencions basades en els missatges de telèfon SMS dels pacients (enviament d'un missatge 1 cop/setmana durant els tres primers mesos) per promoure el canvi de comportament i mantenir canvis d'estil de vida saludable per millorar el control de la diabetis.

Els pacients del grup intervenció 2 van rebre la mateixa intervenció personalitzada descrita per a la intervenció 1, sense la consulta monogràfica.

Grup de control

El grup control estava format per una selecció aleatòria de pacients que complien els criteris d'inclusió, i les mateixes característiques sociodemogràfiques i clíniques que els pacients del grup d'intervenció que rebien atenció clínica habitual del seu metge de família i la seva infermera. Les dades dels pacients del grup control s'obtingueren de la base de dades de la història clínica electrònica (SIDIAP).

4.6. Variables d'estudi

Les variables recollides incloïen: variables sociodemogràfiques (edat, sexe), variables antropomètriques (alçada, pes, IMC, pressió arterial), variables clíniques (fàrmac i dosis), hàbit de tabaquisme (fumador, no fumador, ex-fumador), presència de complicacions microvasculars (retinopatia diabètica, nefropatia diabètica i neuropatia diabètica), presència de complicacions macrovasculars (cardiopatia isquèmica, ictus, malaltia vascular perifèrica i insuficiència cardíaca), variables de laboratori segons els procediments estàndard del laboratori de referència (HbA1c, hemograma, funció renal, creatinina, filtrat glomerular, excreció urinària d'albumina), funció hepàtica, perfil lipídic (colesterol total, HDL, triglicèrids, LDL i no HDL), i episodis d'hipoglucèmia (es registraren aquells que requeriren la intervenció d'un tercer per a la seva recuperació).

Per a ambdós grups, les variables relacionades amb les dades es van recollir en un quadern de dades electrònic dissenyat específicament per a l'estudi.

4.7. Càlcul de la mida de la mostra

La mida de la mostra es va calcular mitjançant el programa GRANMO v.7.12 (IMIM, Barcelona). Tenint en compte un risc alfa de 0,05 i un risc beta inferior a 0,2 en contrast bilateral, calia incloure

72 pacients en cada grup (intervenció i control) per detectar una diferència igual o superior a l'1% d'HbA1c entre els dos grups. Es va estimar una desviació estàndard comuna d'1,46, i una taxa de pèrdua de seguiment del 20%.

Atès que cada metge/infermera que integrava la Unitat d'Atenció Bàsica coordinava els seus pacients diabètics, es podia fer una correcció per una possible contaminació en l'anàlisi entre individus assignant cada Equip d'Atenció Primària a grups d'intervenció o control, i tenint en compte l'efecte de disseny. Vam estimar que cada metge de família tindria 15 pacients candidats potencials amb HbA1c > 9%. Suposant que el coeficient de correlació intra-classe per a l'atenció primària és de 0,05, donant lloc a un efecte de disseny d'1,7, la mida de la mostra requerida va ser de $42 * 1,7 = 72$ individus a cada grup.

A cada una de les 3 regions sanitàries, es preveia incloure 2 centres d'intervenció cadascun amb una mitjana de 10 equips de metge i infermera amb 15 individus candidats a l'estudi. Així, la mostra finalment calculada per obtenir significació estadística va ser de 72 subjectes per centre, la qual cosa suposava un total de 648 subjectes d'estudi.

4.8. Pla d'anàlisi estadística

Per a l'anàlisi de dades, es van comparar el grup intervenció 1 i 2, i el grup control. Totes les anàlisis es van realitzar mitjançant proves bilaterals amb un nivell de significació de 0,05. Tanmateix, si les comparacions obtenien un valor p inferior a 0,10, també es discutirien com a indicatius de tendències. Inicialment, s'avaluàrien les característiques basals de tots els grups per establir l'homogeneïtat d'edat, sociodemogràfica, comorbiditats, paràmetres de laboratori, medicació concomitant, i complicacions de la diabetis. Es realitzaria una comparació inicial i descriptiva entre grups de totes les variables per avaluar el seu balanç de referència. La significació estadística s'avaluava mitjançant la prova de chi quadrat o t entre els grups. S'aplicaven anàlisis exploratòries quan era necessari.

La variable principal s'establí com la diferència de valors mitjans d'HbA1c entre la visita final i la basal. La diferència s'avaluava en termes de l'evolució de l'HbA1c en contrast entre grups per t-Student aparellat, o si no es complia el supòsit de normalitat per a la no paramètrica correcta.

Si en l'apartat descriptiu de l'estudi s'observaven diferències en les característiques dels pacients de cada grup, s'ajustaria una regressió lineal de la variable principal (evolució dels paràmetres durant l'estudi). S'avaluaria aquesta regressió lineal ajustada per les variables identificades a l'apartat descriptiu, o la capacitat d'ajustar el model mitjançant l'establiment d'una puntuació de propensió. Per a tots els models, s'estudiarà la distribució dels residus, així com el coeficient de determinació (R²), per comprovar la configuració correcta.

Es va realitzar també una anàlisi de subgrups per a) gènere (masculí/dona), b) edat: < 65 / ≥ 65, i c) segons els nivells de control de HbA1c (< 10% / ≥ 10%).

També es va determinar la prevalença de pacients que van aconseguir una concentració d'HbA1c inferior al 7% al final de l'estudi. L'anàlisi d'una disminució significativa de l'HbA1c es va realitzar mitjançant una anàlisi de regressió logística ajustant per l'efecte dels grups d'estudi (com a variable fictícia), i els principals factors prèviament determinats per estar associats a l'objectiu del 7% (en un anàlisi descriptiu anterior o ajust per propensity score). S'estudiaria el poder de discriminació (estadística C i corba ROC) i calibratge (test de Hosmer & Lemeshow) per als models finals. El programari que es va utilitzar per a l'anàlisi de les dades va ser R Core Team (2014). R

4.9. Consideracions ètiques

L'estudi es va realitzar d'acord amb la Declaració d'Hèlsinki i les directrius de bones pràctiques clíniques. El protocol d'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'IDIAP Jordi Gol, Institut de Recerca en Atenció Primària de Salut. Número de registre: P14/129. Tots els participants van signar el consentiment informat abans d'entrar a l'estudi.

La confidencialitat i l'anonimat de les dades es va garantir segons la Llei 15/1999 de confidencialitat de les dades, tant en la fase d'execució del projecte com en les presentacions i/o publicacions resultants. Les dades individuals es codifiquen per garantir l'anonimat. Només els investigadors i monitors tenen accés a les dades.

5. RESULTATS

5.1. Article 1

Article 1

Títol: INTEGRA study protocol: primary care intervention in type 2 diabetes patients with poor glycaemic control

Autors: Molló À, Berenguera A, Rubinat E, Vlachó B, Mata M, Franch J, Bolívar B, Mauricio D.

Revista: BMC Family Practice

Factor d'impacte: 2,6

Categoria: Primary Health Care

Quartil: Q1

DOI: 10.1186/s12875-019-0916-9

El primer article del que consta aquesta tesi doctoral consisteix en la descripció del protocol de l'estudi que ha permès aquesta investigació clínica. En ell es va descriure extensament i de forma detallada la metodologia de l'estudi INTEGRA. L'objectiu principal d'aquest estudi fou avaluar l'efectivitat d'una intervenció centrada en la intensificació del tractament, la disminució de la inèrcia clínica i la reducció de possibles barreres per a l'adherència al tractament en pacients amb diabetis mal controlada en el context de l'atenció primària. En l'article s'explica la metodologia i com està distribuït l'estudi en dos fases amb mètodes mixtes, les quals tenen com a objectiu el desenvolupament d'intervencions complexes i l'avaluació de la seva efectivitat.

La fase 1 va consistir en un estudi qualitatiu amb un enfoc fenomenològic utilitzant entrevistes semiestructurades amb l'objectiu de determinar els factors relacionats amb els participants i els professionals de la salut que influeixen en el desenvolupament, i la implementació d'una estratègia d'intervenció específica dirigida a pacients amb control glucèmic deficient de la DM2 en atenció primària. Els resultats d'aquesta primera fase van ser publicats anteriorment⁷⁰.

La fase 2 consistí en un estudi d'intervenció exploratòria que es va dur a terme en Centres d'Atenció Primària a Catalunya (Espanya). L'estudi d'intervenció tenia dues branques: grup d'Intervenció 1 i 2. Els participants tenien edats compreses entre 30 i 80 anys amb control glicèmic deficient (HbA1c > 9%). El grup de control es va elaborar a partir d'una selecció aleatòria de la gran base de dades SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària) de pacients amb característiques sociodemogràfiques i clíniques comparables de les tres províncies. En l'article es descriu la intervenció de forma completa, una intervenció pragmàtica basada en la intensificació del tractament glicèmic i el control d'altres factors de risc cardiovascular.

STUDY PROTOCOL

Open Access



INTEGRA study protocol: primary care intervention in type 2 diabetes patients with poor glycaemic control

Àngels Molló^{1,2,3†}, Anna Berenguera^{4,5†}, Esther Rubinat^{6,7,8,9}, Bogdan Vlachó¹⁰, Manel Mata^{11,12,13,14,15}, Josep Franch¹⁶, Bonaventura Bolívar^{17,18} and Dídac Mauricio^{19,20,21*}

Abstract

Background: The management of hyperglycaemia and associated cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) may reduce diabetes-related complications. The strategy to broaden the knowledge base of primary care professionals to improve health care has mainly been prompted by the current reality of limited resources and access to specialized care. The main objective of this study is to assess the effectiveness of comprehensive interventions focused on treatment intensification, decrease clinical inertia and reduce possible barriers to treatment adherence in patients with poorly controlled diabetes in a primary care setting.

Methods: This is a two-phase mixed method study, whose aims are the development of complex interventions and the assessment of their effectiveness. The main study outcome is a change in glycated haemoglobin (HbA1c) levels. The INTEGRA study is divided into two phases. Phase 1: A qualitative study with a phenomenological approach using semi-structured interviews with the objective of determining the factors related to the participants and health care professionals that influence the development and implementation of a specific intervention strategy aimed at patients with poor glycaemic control of T2DM in primary care. Phase 2: Exploratory intervention study to be conducted in Primary Health Care Centres in Catalonia (Spain), including 3 specific health care areas.

The intervention study has two arms: Intervention Group 1 and 2. Each intervention group will recruit 216 participants (the same as in the control group) between the ages of 30 and 80 years with deficient glycaemic control (HbA1c \geq 9%). The control group will be established based on a randomized selection from the large SIDIAP (Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària) database of patients with comparable socio-demographic and clinical characteristics from the three provinces.

Discussion: This study is a comprehensive, pragmatic intervention based on glycaemic treatment intensification and the control of other cardiovascular risk factors. It is also aimed at improving treatment adherence and reducing clinical inertia, which could lead to improved glycaemic control and could likewise be feasible for implementation in the actual clinical practice of primary care.

Trial registration: [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). registration number. NCT02663245; January 25, 2016.

Keywords: Glycated haemoglobin, Clinical inertia, Intervention, Primary care, Type 2 diabetes, Treatment intensification

* Correspondence: didacmauricio@gmail.com

[†]Àngels Molló and Anna Berenguera contributed equally to this work.

¹⁹Department of Endocrinology & Nutrition, CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Health Sciences Research Institute and University Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

²⁰Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Gran Via de Les Corts Catalanes, 591 atico, 08007 Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease with a significant socioeconomic impact due to its high prevalence, the impact of associated complications, and high rate of mortality [1]. The elevated costs associated with the disease and its impact on patient quality of life are currently the target of many health plans and government strategies. The benefits of proper control of T2DM and the related cardiovascular risk factors, especially blood pressure and lipids, are widely accepted [2]. However, studies in Spain show that although evidence of the improved care of T2DM patients exists, the therapeutic goals are often not achieved in real-life clinical practice [3, 4].

A meta-analysis performed by Tricco et al. regarding the evaluation of strategies used in clinical trials for the improvement of quality procedures used in the management of diabetes shows evidence that the most notable improvements are observed when baseline levels of glycosylated haemoglobin (HbA1c) are high, especially over 8%, in diabetic patients [5]. This suggests that interventions should focus on patients with poorer control. With regard to strategies aimed at professionals and organizations that demonstrated efficacy, the most efficient were feedback from the information obtained in audits, training of professionals, and organizational changes (such as electronic records, clinical reminders, and case management, in addition to financial incentives).

Treatment adherence and clinical inertia play an important role in cases of insufficient glycaemic control. Therapeutic or clinical inertia is defined as the failure to initiate or to intensify treatment when indicated [6], thereby preventing or delaying the benefits of proper control. In the DIAMOND [7] study conducted in Spanish primary care centres, mean HbA1c was 8.1% over an average of 2.9 years, with values of > 7% before change, when switching from monotherapy to combination therapy was observed. Additionally, in an assessment of the GEDAPS group carried out in Catalonia, clinical inertia was detected in 33% of patients, and the mean HbA1c level to perform the treatment change was 8.4%. [8].

Sometimes, clinical inertia is related to the non-compliance of the patient [3, 9]. As seen in the Grant et al. [10] study, interventions oriented to improve patient adherence could consequently decrease clinical inertia. However, there are few studies on interventions aimed specifically at reducing clinical inertia.

Feedback to professionals is another possible key factor for improving clinical inertia. In an American study [11, 12], feedback was given to the professionals on the objectives achieved via alerts in the electronic records and/or weekly short meetings between professionals. As a result, treatment intensification increased from 35 to 52% in 3 years, and a significant improvement in HbA1c

values (in the group receiving feedback, mean HbA1c was 7.5% vs. 8.2% in the control group) was also observed. However, in the Rochester study [13], although a reduction of more than 50% was observed in clinical inertia, this did not translate into an improvement in the control parameters after one year. Therefore, although interventions can be effective in reducing clinical inertia, they are not always effective in improving metabolic control.

Thus, there is a need to design strategies that help achieve the desired treatment goals that can be simultaneously implemented in real-life clinical practice in the primary care setting and the best way to achieve this goal is to use the mixed methodology by previously exploring the patients' own perspective, in order to design a proper implementation strategy. Previous studies have shown that specialised Diabetes Unit improve glycaemic control [11]. Our main intervention was designed to evaluate if a local monographic consultation run by primary healthcare professionals could be effective in the context of real-world primary healthcare practice for the management of very poor controlled diabetic patients.

Methods/design

Aims of the study

Following this line of thought, the aim of this study is to assess whether glycaemic control improves in very poorly controlled type 2 diabetic patients as a result of interventions based on treatment intensification and on an increase in the patients' adherence to treatment with a diabetes-targeted clinic specifically held for those patients.

The hypothesis is that in patients with inadequately controlled T2DM, a preliminary comprehensive detection intervention developed based on a monographic consultation interview and a complex intervention to improve the self-efficacy of patients could improve the effectiveness and cost-effectiveness in controlling glycaemia and other metabolic and risk factor parameters compared to the usual practice.

The secondary aims are to determine:

- The percentage of patients who achieve HbA1c levels of < 7% and < 8%.
- The improvement of lipidaemic control measured by the mean concentration of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), and triglycerides in the intervention groups relative to the control group.
- Whether the percentage of patients who achieve target levels of LDL-C, non-HDL-C, and triglycerides recommended by the Catalan Health Institute guidelines (REGICOR tables) [14] is higher in the intervention groups than in the control group.

- Whether the percentage of diabetic patients with mean systolic blood pressure < 140 mmHg and mean diastolic blood pressure < 90 mmHg is higher in the intervention groups than in the control group.
- Whether the adherence to the screening for chronic complications associated with T2DM, according to the protocol of the Catalan Health Institute (fundoscopy, microalbuminuria, examination of the foot: arterial index and peripheral sensitivity), is better in patients who have participated in the specialized consultation unit than in the control group.
- Whether the patient's self-efficacy to implement changes in risk factors is different in intervention group 1 (IG-1) than in intervention group 2 (IG-2).
- Whether the direct health costs of T2DM patients who participated in the monographic consultation are different from those in the control group.
- The impact on satisfaction and quality of life of patients.
- Whether the improvement in the control of behavioural cardiovascular risk factors (smoking and exercise) is better in the intervention than in the control groups.
- The improvement in the adequacy and intensification of treatment (clinical inertia).

Study design

A mixed method study will be carried out, which will compare poorly controlled T2DM patients (poor glycaemic control was defined as an HbA1c value $\geq 9\%$ in the last test performed in the 12 months prior to study inclusion), treated with two different comprehensive approaches with a control group receiving only usual clinical care. The mixed methodology for the development of complex interventions composed of two phases: a first phase consisting of a qualitative study carried out through personal interviews with patients and professionals, and a second quantitative phase that will correspond to the execution of the clinical trial and in which the findings of the first phase will be applied.

We designed this study considering that the intervention group 2 will be the control group for Intervention group 1, where the specific monographic consultation is implemented. Group Intervention 1 includes the main intervention for which we will test the effectiveness to improve glycaemic control. In parallel to Intervention group 2, we decided to include an additional comparison group consisting of type 2 diabetic subjects attending primary care centres managed by our institution in our region, with subjects selected according to the same study criteria. To select this latter group, we describe the use of the Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la investigació en Atenció Primària (SIDIAP) database, which contains anonymised electronic health

records of patients attended at primary care centers of the same health care districts not participating in the study.

This study is non-randomized because it would be difficult give a different treatment to an individual in the same primary care center treated by the same professional without it affecting the outcome in the standard care arm of the study.

Study setting

This mixed method study will be conducted in primary care settings in 3 different health care territories of the Catalan Health Institute (Lleida, Barcelona, and Girona). Each basic health care area will be selected with similar characteristics and will be organized into the intervention group 1 (IG-1), the intervention group 2 (IG-2), and a control group.

Characteristics of participants

The inclusion criteria include the following: T2DM of more than one year of disease duration, age between 30 and 80 years, HbA1c $\geq 9\%$ in the last test performed in the 12 months prior to study inclusion, with no change in antidiabetic treatment within the previous 3 months. The changes in the dose of a drug in the antidiabetic treatment will be not considered as exclusion criteria.

The exclusion criteria include the following: T2DM controlled by endocrinologist at the moment of inclusion, systemic glucocorticoid treatment (ATC code: H02AB) or orlistat treatment (ATC code: A08AB01) (chronic or during the two months prior to inclusion), estimated life expectancy < 2 years, active treatment for malignancy (other than basal cell cancer or squamous cell skin cancer), serious mental disorders (psychosis, bipolar affective disorder, severe depressive episode with psychotic symptoms), class III or IV (New York Heart Association functional classification) heart failure (ICD-10: I50), dementia, renal transplantation or current dialysis treatment, history of drug and/or alcohol abuse (ICD-10: F10-F14), pregnancy or lactation, treatment with immunosuppressive drugs, haemoglobinopathies (ICD-10: D58.2), or chronic anaemia, body mass index (BMI) > 45 kg/m², or any conditions that the investigator considered could prevent the patient from completing the study.

Study phases

The INTEGRA study is divided into two distinct phases. Phase 1 is a qualitative research study, which is aimed at identifying viable strategies to overcome barriers to treatment; these strategies have been included in the intervention study (phase 2). Phase 2 is a controlled, non-randomized, interventional, pragmatic study that involves primary care centres in 3 regions in Catalonia (Lleida, Girona and Barcelona).

Phase 1: Qualitative study

Design A qualitative study with a phenomenological approach was conducted to identify the barriers and facilitators for the management of poorly controlled T2DM patients. This approach was taken in order to identify psychosocial factors influencing glycaemic control. Briefly, we collected information on the patient's perception on the communication of the diagnosis, cognitive representation of the disease (knowledge, cause, symptoms, duration, consequences and control of the disease), emotions associated with the disease (e.g., fears or worries about the future), and their cognitive and emotional attitudes regarding strategies to control diabetes (diet, physical activity, and pharmacological activity). Finally, patients described their perceived relationship with the health-care professionals and gave their input regarding the design of the INTEGRA study (e.g., visit schedule or use of information and communication technologies). The results of this phase of the study were used to draw recommendations and to design strategies in order to optimize the patient's adherence and disease control during the intervention phase of the INTEGRA study. Thus, other components that may be needed for the intervention, such as the use of Information and Communication Technologies like internet platforms or mobile applications, was also determined.

Recruitment strategies and participants At each primary care centre, a liaison was selected to facilitate the communication between the centre and the research team. One member of the research team contacted the liaison at each primary care centre. These liaisons, together with the primary care professionals, identified the patients who meet the criteria of poor glycaemic control and contacted the potential participants.

Sampling The sampling for the study was opportunistic [15]. Although not a theoretical sample, it was taken into account the following variables: gender, age, years of progression of T2DM, and type of treatment (oral anti-diabetics, insulin, or a combination).

Techniques for generating information A psychologist carried out 8 to 10 semi-structured individual interviews in each Primary Health Care Centre. This interview technique is especially useful when it is important to collect the subjective opinions of societal actors, and becomes even more valuable when wanting to explore diverse points of view that represent the different attitudes that might exist regarding the subject of investigation [16]. The interviews were audio-recorded and subsequently transcribed systematically and verbatim.

Analysis A thematic content analysis was performed based on the information obtained from the interviews [17]. The data was analysed in the following manner: after successive readings of the transcribed interviews [18], the researchers attained some pre-analytical insight into the data. Next, four researchers conducted the following analytical steps: (a) identification of the relevant subjects and texts; (b) fragmentation of the text into units of meaning; (c) text codification with a mixed strategy: Leventhal model and emerging codes from the data; (d) creation of categories by grouping the codes based on the criterion of similarity; (e) analysis of each category; and (f) elaboration of a new text with the results. These results were subsequently discussed by the research team members until a consensus was reached (triangulation).

The results of the qualitative study have been published recently [19].

Phase 2: Interventional study

Design A controlled, non-randomized interventional study that involves primary care centres of 3 health care districts in Catalonia (Lleida, Girona, and Barcelona).

Participants The participants are T2DM patients with poor glycaemic control that meet all the inclusion criteria and sign the informed consent.

Inclusion criteria for primary health care Centres

The participating Primary Care centres must meet the following criteria to be eligible: I) experience of more than 5 years using the eCAP™ programme (electronic clinical records of Primary Care Centres in Catalonia) to optimize the use of the software as a source of information and intervention (warnings, alerts, etc.); II) centres with more than 10 general practitioners, to obtain a large number of study subjects; III) centres belonging to different health care areas, to increase external validity of the study; and IV) acceptance by the majority of professionals in the centre.

Intervention design In each basic health area, two intervention groups and one control group were included. Two different interventions focused on treatment intensification, namely reducing inertia by professionals and reducing the possible barriers to treatment adherence have been implemented, one in each intervention group. In order to reduce inertia by primary care professionals, to get closer to the objectives of health control, and to allow reproducibility in the current context of primary care centers, the intervention was carried out through multiple integrated strategies. To improve the intervention replicability, the Template for Intervention Description and Replication guide was followed [20]. Each health care district has a contact in a hospital with a Department of

Endocrinology who provides specialized support for professionals if needed.

Intervention group 1 (IG-1)

Intervention 1 consists of a comprehensive strategy with the following components:

- A specialized consultation carried out by a general practitioner and a nurse that will provide the participant with a complete assessment of their case, and a series of recommendations will be set for case management, together (only if required) with the specialized team from Endocrinology and Nutrition using a telematics communication system. The strategy recommendation includes management measures aimed at optimizing blood glucose, blood pressure, lipid profile, and other cardiovascular risk factors, as well as the detection of diabetes-associated complications following the guidelines of the Catalan Health Institute [21] and the guidance document of the Department of Health of the local government (Generalitat de Catalunya) [22].
- Basic training in clinical practice guidelines: consulting professionals will participate in workshops related to clinical practice guidelines, thus broadening the professionals' knowledge base with regard to diabetes by providing them with an increased degree of autonomy in diabetes case management.
- Training of professionals in coaching: all professionals in the primary care centres will participate in a 7-h training programme for coaching to be able to impart practical theoretical content on the following subjects: strategies for active listening; strategies for communication without value judgement; support strategies to develop self-management skills for diabetes, hypertension, and hyperlipidaemia; strategies to provide social and emotional support; strategies to motivate lifestyle changes; strategies for medication adherence; and strategies to access community resources.
- The professionals will attend a 2-h training programme to update their training for reviewing the practical cases discussed in consultation using a coaching strategy point of view.
- Interventions based on patients' SMS phone messages (sending a message 1 time / week during the first three months) to promote the change in behaviour and to maintain healthy lifestyle changes to improve diabetes control.

Intervention group 2 (IG-2)

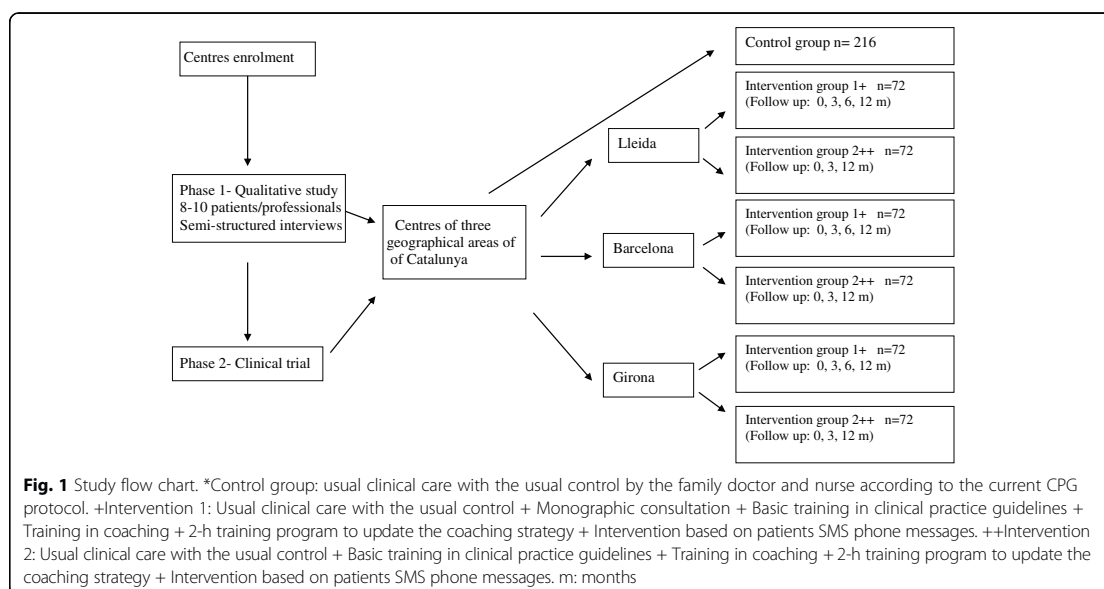
Patients allocated to the IG-2 will receive the same personalized intervention described for the IG-1, without the monographic consultation (Fig. 1).

Control group

The control group will consist of a randomized selection of patients who meet the inclusion criteria and have the same sociodemographic and clinical characteristics as the patients from the intervention groups, including the three participating health care districts. Patients allocated in this group will receive routine clinical care with the usual control by the family doctor and nurse according to the current Catalan Health Institute protocol. The data of patients in the control group will be obtained from the electronic medical record (SIDIAP) database [23]. The inclusion period for the control group will be from 9 December 2015 (the date when the first patient entered the study) until 31 October 2017 (end of the recruiting period). Data on diabetic status, glycaemia and all other study variables that were recorded in the electronic health records for patients in the intervention groups will be extracted from the SIDIAP database for 12 months for each patient. Participants will be followed up until they experience the outcomes of interest, die, leave the SIDIAP database (e.g., change of address) or complete the follow-up (31 October 2018). If the intervention groups reach the study sample earlier than 31 July 2017, the data for the control group will be followed until 12 months from the date when the last patient would be enrolled in the intervention group.

Study variables The variables are collected at different time-points during the study (Table 1). These include: sociodemographic variables (age, sex), anthropometric variables (height, weight, BMI, blood pressure), clinical variables (drugs and dosages), smoking habits (smoking, non-smoker, ex-smoker), presence of multiple disorders (Clinical Risk Group and identified in the computerized patient clinical history and the number of health problems as a proxy asset of multi-morbidity), presence of microvascular complications (diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, and diabetic neuropathy), presence of macrovascular complications (ischaemic heart disease, stroke, peripheral vascular disease, and heart failure), laboratory variables according to the standard procedures of the laboratory of reference (HbA1c, blood count, renal function- creatinine, glomerular filtration rate, urinary excretion of albumin), liver function (Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, Gammaglutamil transferase (GGT)), lipid profile (total cholesterol, HDL-C, triglycerides, LDL-C, and non-HDL-C), and episodes of severe hypoglycaemia (episodes of hypoglycaemia that require the intervention of a third party for recovery will be recorded).

Variables related to healthcare costs are also collected and include the costs derived from the medication used (cost per patient per month of medication prescribed



according to prices set by the Health Ministry), laboratory tests used (based on prices listed in the Catalan Health Institute service portfolio), supplementary tests, professional costs (the cost of patient visits), cost derived from the referrals to specialists, use of the emergency department, outpatient and hospital admissions, temporary disability, and consumption of testing strips for measuring blood glucose.

The INTEGRA study includes variables evaluated using specific questionnaires:

- Physical activity: this is assessed using the Spanish version of the Brief Physical Activity Assessment Tool questionnaire [24]. It contains two questions that are scored on a scale from 0 to 4. The sum of the scores of both questions are classified as follows: ≥ 4 total score = "sufficiently" active (encourage the patient to continue their activity) or 0 to 3 total score = "insufficiently" active (encourage the patient to increase their activity).
- Patient treatment satisfaction: this is assessed using the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) [25] in both the "status" and "change" versions validated for Spanish patients. It comprises 8 sections, each of which is rated on a scale from 0 to 6 points. The score of satisfaction with treatment is the sum of the 6 sections of the questionnaire, which can range from very satisfied (36 points) to very dissatisfied (0 points). The remaining 2 sections measure the perceived frequency of hyperglycaemia

and hypoglycaemia from 0 (never perceived) to 6 (perceived most of the time), and they are scored separately.

- Quality of life: this is measured using the validated Spanish version of the Diabetes Quality of Life Questionnaire (ESDQoL) [26], which consists of 21 items, of which 19 relate to specific life domains. The items are scored on a 5-point scale of impact. The effects of diabetes on each of the domains are weighted according to their importance to the quality of life of patients, and the weighted average impact is obtained.
- Satisfaction of the health professionals before and after the interventions proposed in the study is assessed by a questionnaire divided into 4 sections; the first three assess aspects of organization, content, and structure, and the fourth refer to the overall assessment.
- Clinical inertia is evaluated through the questionnaire created by the RedGEDAPS [27]. This questionnaire consists of 5 questions with two possible answers (yes or no) that professionals should answer in each visit when $HbA1c > 9\%$.
- Self-management of the disease is evaluated by the Spanish validated version of the Patient Activation Measure questionnaire [28]. This questionnaire evaluates patients' ability to play an active role in their health care by assessing knowledge, skills, confidence, and behaviours. It consists of 13 questions in which there are 5 possible response options (strongly disagree,

Table 1 Study timeline, variables and procedures

Data collected	IG-1 and IG-2				Source	Control group	
	Assessment (months)					Assessment	Source
	0	3	6	12		Month 0 & Month 12	
Inclusion/Exclusion criteria	1+2	1+2	1	1+2	e-CRF	§	SIDIAP
Sociodemographic variables and comorbidities: 1. Age, height, gender, weight, BMI, duration of T2DM, medication (active component and dose), etc.... 2. Pluripathology, clinical risk group	1+2	1	1	1+2	eCAP	§	SIDIAP
Main variable: HbA1c	1+2	1	1	1+2	e-CRF eCAP	§	SIDIAP
Lipid profile and other laboratory variables: Total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, non-HDL, urea, creatinine, glomerular filtration rate, urine albumin, AST, ALT, FA, GGT. Systolic and diastolic blood pressure	1+2	1	1	1+2	eCAP e-CRF	§	SIDIAP
Smoking habit	1+2	1	1	1+2	eCAP e-CRF	§	SIDIAP
Sedentary lifestyle	1+2	1+2	1	1+2	e-CRF		
Detection of macrovascular complications <i>Ischaemic heart disease, stroke, peripheral artery disease, heart failure</i>	1+2	1	1	1+2	eCAP e-CRF	§	SIDIAP
Chronic microvascular complications detection <i>Diabetic retinopathy, diabetic nephropathy (albuminuria, renal failure), diabetic neuropathy.</i>	1+2	1	1	1+2	eCAP e-CRF	§	SIDIAP
Costs: <i>Cost of medication, laboratory tests, additional tests, cost of staff (visits), referrals, IT</i>	1+2			1+2	eCAP e-CRF	§	SIDIAP
Costs: <i>Urgent care, outpatient and hospital admissions</i>	1+2			1+2	e-CRF		
Satisfaction and quality of life of patients <i>DTSQ / ESDQoL</i>	1+2		1	1+2	e-CRF		
Professional Satisfaction <i>Specific Questionnaire</i>				1+2	e-CRF		
intensification/treatment adherence		1+2	1	1+2	e-CRF		
Occurrence of severe hypoglycaemia episodes	1+2	1	1	1+2	e-CRF		SIDIAP
"Patient Activation Measure" questionnaire (instrument for disease self-evaluation)	1+2	1+2		1+2	e-CRF		

For the IG-1 (monographic + training of professionals + additional measures originated in phase 1), clinic visits will be carried out at baseline, 3, 6, and 12 months. For the IG-2 (training of professionals + additional measures originated in phase 1), clinic visits will be carried out at the time of inclusion (month 0), 3, and 12 months

disagree, agree, strongly agree, N/P). The scores range in value from 38.6 to 53.0 (on a 0–100 theoretical point scale).

Data collection

In the intervention groups (groups 1 and 2), sociodemographic, anthropometric, clinical, and laboratory variables are obtained from the clinical history and anamnesis of the subjects. The data obtained through the questionnaires are collected during the clinic visit according to the subjects' responses. The variables related to health care costs are obtained from the SIDIAP database. In the control groups, all data will be obtained from the SIDIAP database.

For both groups, variables related to data are collected as described in Table 1 in the Electronic Case Report

Form (e-CRF), specifically designed for the purpose of the study.

The consultation with the specialists is carried out in addition to any others that are deemed necessary, and the number and frequency of visits is derived from the interventions proposed to the patients (pharmacological and non-pharmacological).

Evaluation of the effectiveness between the two intervention groups

The e-CRF has been used to perform an evaluation at baseline, 3, 6, and 12 months. Secondary aims, such as patient's self-efficacy to implement changes in risk factors, the direct health costs of T2DM patients, and the impact on satisfaction and quality of life of patients, is assessed using the e-CRF data, and the other information will be obtained from SIDIAP database.

Evaluation of the effectiveness in the three study groups

Data at baseline and at 12 months of the population of all three types of learning centres that meet the defined criteria for inclusion and exclusion will be compared. Criteria will be adequately defined using the ICD-10 codes, thoroughly specifying the temporary windows of the accepted values. Only the outcomes that include SIDIAP variables (as indicated in the Table 1) will be able to be evaluated; even those that are in the e-CRD will not be able to be assessed. This evaluation of effectiveness will be performed in two possible ways: i) following the patients who meet the inclusion criteria in 2015 until the end of the study in 2018 (cohort study), or ii) a cross-sectional study in 2015 and another in 2018.

Sample size calculation

The sample size was calculated using the GRANMO v.7.12 (IMIM, Barcelona) programme. Considering an alpha risk of 0.05 and a beta risk of less than 0.2 in a bilateral contrast, it was necessary to include 72 patients in each group (intervention and control) to detect a difference equal to or greater than 1% of HbA1c [5] between the two groups. A common standard deviation of 1.46 [6] and a loss rate to follow up of 20% were assumed.

Considering that each physician/nurse that makes up the Basic Care Unit will coordinate their diabetic patients, a correction may be made due to a possible contamination in the analysis between individuals by assigning each Primary Care Team to intervention or control groups and taking into account the design effect. According to a study performed by our research group [16], we estimated that each GP would have 15 potential candidate patients with HbA1c > 9%. Assuming that the intra-class correlation coefficient for Primary Care is 0.05 [29], resulting in a 1.7 design effect, the required sample size will be $42 * 1.7 = 72$ individuals in each group.

Each control or intervention group consists of 3 basic health areas, one in each geographical area, each with a mean of 10 BCUs and 15 individuals per basic care unit. Thus, the sample finally calculated to obtain statistical significance was 72 subjects per centre, leading to a total of 648 study subjects.

First patient enrolled in the study INTEGRA on 09/12/2015.

Statistical analysis plan

For data analysis, the IG-1, the IG-2, and the control group will be compared. All analyses will be carried out using bilateral tests with a nominal significance level of 0.05. However, if the comparisons obtain a *p*-value of less than 0.10, they will also be discussed as indicative of

trends. Initially, basal characteristics of all groups will be evaluated to establish homogeneity in age, socio-demographic, comorbidities, laboratory parameters, concomitant medication and diabetes complications. An initial, descriptive comparison between groups of all variables will be performed to evaluate their baseline balance. Statistical significance will be assessed by the chi-square or t-test between the groups. Exploratory analyses will be applied when necessary.

The main variable is set as the difference in mean HbA1c values between the final visit and baseline. The difference will be evaluated in terms of the evolution of HbA1c as contrasted between groups by paired t-Student, or if the assumption of normality is not met for the right non-parametric.

If differences in the characteristics of the patients in each group are observed in the descriptive section of the study, a linear regression of the main variable (parameter evolution during the study) will be adjusted. This linear regression adjusted for the variables identified in the descriptive section, or the ability to adjust the model by setting a propensity score, will be evaluated. For all models, the distribution of waste will be studied, as well as the coefficient of determination (R²), to check for the correct setting.

As was done in Vinagre et al. [4], a subgroup analysis will be performed by a) gender (male / female), b) age: < age 65 / ≥ 65, and c) according to HbA1c control levels (< 10% / ≥ 10%).

We will determine the prevalence of patients who achieved a concentration of HbA1c of less than 7% at the end of the study. A categorical variable (No, Yes) will be calculated. The analysis of a significant decrease in HbA1c will be carried out using a logistic regression analysis adjusting by the effect of the study groups (as *dummy* variable) and the main factors previously determined to be associated with the target of 7% (in a previous descriptive analysis or adjustment by the *propensity score*). The power of discrimination (C statistic and ROC curve) and calibration (Hosmer & Lemeshow test) for the final models will be studied. The software we will use for analysis of the data will be R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<http://www.R-project.org/>).

Data Management

The researchers who collaborate in each of the primary care centres are responsible for the accurate, complete, and reliable collection of all data. An e-CRF has been created for the study, and a data extraction from patient's medical history will also be performed. An expert, independent professional from the Primary Care Centres is responsible for periodically monitoring to corroborate the

reliability of the data entered in the e-CRF with respect to electronic health records. The detailed description of the study-monitoring plan is shown in the Additional file 1.

Ethics and dissemination

The study is conducted according to the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice guidelines. The study protocol was approved by the Ethics Committee of IDIAP Jordi Gol, Institute of Research in Primary Health Care. Trial Registration Number: P14/129.

Reporting of this trial will adhere to the most relevant and up-to-date CONSORT statement [30] and its relevant extensions [31]. The results from this study will be published regardless of the outcomes.

Confidentiality and anonymity of the data is ensured according to Law 15/1999 of data confidentiality, both in the implementation phase of the project and in the resulting presentations and/or publications. Individual data will be codified to ensure anonymity. Only researchers and monitors will have access to the data.

Discussion

According to the SIDIAP database, which contains all the data entered into the eCAP, the database used in Catalan Health Institute, 79.6% of the patients have HbA_{1c} values $\leq 8\%$, and the proportion of patients with fair control (HbA_{1c} $\leq 7\%$) is 56.1% [4].

The INTEGRA study defines potential pragmatic new strategies to improve metabolic control in patients with very poorly controlled T2DM in the primary care setting that, if demonstrated to be effective, could be implemented by professionals in their real-life practices at ICS. The research team agreed to define poorly controlled T2DM patients as those who had HbA_{1c} levels $\geq 9\%$. This is because at the time of the protocol writing, local and international guidelines were recommending the initiation of insulin therapy in type 2 diabetes when HbA_{1c} levels were between 8.5 and 10% [32, 33]. Due to this the lack of agreement, the $\geq 9\%$ cut-off was chosen in accordance with the AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 [34], which is actually a value in between all recommendations. Moreover, our population characteristics and primary health care patterns of treatment were taken in account. Indeed, those subjects with HbA_{1c} levels $> 9\%$ are usually the ones that most often need to be treated with insulin, but this therapy is frequently delayed or not even started by some general practitioners in our primary health-care centres [4]. Some studies report that a multifactorial target intervention used for the management of T2DM is effective and feasible in clinical practice. An intensive intervention strategy delivered at the clinical level is associated with a significant and durable improvement in

HbA_{1c} and major cardiovascular risk factors, well beyond that achieved with the usual practices [35]. Some studies describe that patient-centred care is more valuable when targeted to patients with HbA_{1c} $> 8.5\%$. Patient-centred care was most effective and cost-effective in those patients, resulting in more improved glycaemic and metabolic control but also improving quality-adjusted life years and costs of associated complications [36].

In addition to the implementation of methodological tools proposed by the INTEGRA study, identifying the factors that hinder the metabolic control of these patients will allow us to define new strategies for improving patient care, especially for poorly controlled patients. These strategies include improving adherence to treatment proposed by primary care professionals, as well as eliminating the clinical inertia of these professionals treating patients who have difficulty achieving good glycaemic control targets.

There are some limitations in this study. It is well known that patients who voluntarily participate in research projects tend to be more motivated, which can be a common bias in all clinical trials where patients sign an informed consent. In the present study, we aim to recruit a large group of patients in each centre.

The external validity of the study will be determined by the ability to recruit as many candidates as possible because the profiles of the patients included in the study show characteristics of low participation in clinical trials and less adherence to treatment recommendations. An important strength of the study is that it will follow the CONSORT Statement for the reporting and publishing of clinical trials. Another strength of the study is that the Medical Research Council's methodology allows for the adaptation of the complex intervention's components to the needs of participants based on the results of the qualitative study, and therefore an easier implementation in Primary care centres.

Targeting interventions at the high-risk population may allow for better use of resources, reduction of cost, and reduction of side effects by avoiding unnecessary use of medications.

Additional file

Additional file 1: Monitoring plan. The monitoring plan include process for monitoring activities of the study, definition of the key information concerning the realization of the study, the verification of data sources, essential documents of the study. (PDF 294 kb)

Abbreviations

AQuAS: Agency Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; SIDIAP: Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària; BMI: Body mass index; DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; e-CRF: Electronic Case Report Form; ESDQoL: Spanish version of the Diabetes Quality Of Life Questionnaire (ESDQoL); HbA_{1c}: Glycated haemoglobin; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

Pharmaceuticals for Human Use; IG-1: Intervention Group 1; IG-2: Intervention Group 2; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; Non-HDL-C: non-high density lipoprotein cholesterol; PIS: Patient Information Sheet; ICF: Informed Consent Form; T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus

Acknowledgements

We would like to thank Sanofi for contributing to the translation of the manuscript. Additionally, we would like to thank all of the general practitioners and nurses.

Funding

The study is partially supported by unrestricted grant from Sanofi. The study has also intramural support from Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol. The funder does not have any role in writing the study protocol. This funding source will not have any role during its execution, analyses, interpretation of the data, or decision to submit results.

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available but are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

AM, AB, MM, JF, BB, and DM contributed to the conception and design and methodology of the study. AM and DM are the scientific coordinators of the project. AM, AB, MM, JF, BB and DM designed the intervention. BV and ER contributed to the study supervision, and execution. AM, AB, MM, JF, BB, BV, ER and DM developed the draft manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The study will be conducted according to the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice guidelines. The study protocol was approved by the Ethics Committee of IDIAP Jordi Gol, Institute of Research in Primary Health Care. Trial Registration Number: P14/129.

The study was registered in the clinicaltrials.gov registry under clinical trial registration number: NCT02663245; January 25, 2016.

Reporting of this trial will adhere to the most relevant and up-to-date CONSORT statement [29] and its relevant extensions [30]. The results from this study will be published regardless of the outcomes.

Confidentiality and anonymity of the data will be ensured according to law 15/1999 of data confidentiality, both in the implementation phase of the project and in the resulting presentations and/or publications. Individual data will be codified to ensure anonymity. Only researchers and monitors will have access to the data.

Summary of the informed consent procedure

We used the final study protocol to prepare the patient information sheet (PIS) and the written informed consent form (ICF) in accordance with the current Spanish applicable legislation. The PIS included all the procedures, visits, risks and inconveniences for the participant in the study. A properly qualified site investigator provided the information to the potential study participants during a personal interview prior to the subject's inclusion and before performing any procedures of the study. During the interview, all subjects had an adequate period of time to reflect before making the decision to participate in the study, and had the opportunity to ask any questions or concerns about the study procedures. Once they agreed to participate, each study subject signed and dated the ICF, and included information regarding the complete name of the investigator and the date of the interview. All the procedures of informed consent acquisition were adequately reflected in the patient's clinical history.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that do not have any conflict of interest.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Centre d'Atenció Primària de Cervera, Lleida, Spain. ²Institut Català de la Salut. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Grup DAP_CAT, Barcelona, Spain. ³Membre del Grup d'Estudi de la Diabetis en Atenció Primària (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC) i de la RedGDPS, Barcelona, Spain. ⁴Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Barcelona, Spain. ⁵Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Spain. ⁶Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Barcelona, Spain. ⁷Serra Hünter fellow - Facultat de Enfermeria i Fisioteràpia de la Universitat de Lleida, Lleida, Spain. ⁸Grup de Recerca en Cures de la Salut (GRECS) – IRBLleida, Lleida, Spain. ⁹Centro de Investigación Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Gran Via Corts Catalanes, 587, àtic, 08007 Barcelona, Spain. ¹⁰Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Gran Via Corts Catalanes, 587, àtic, 08007 Barcelona, Spain. ¹¹Centre d'Atenció Primària La Mina, Barcelona, Spain. ¹²CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Madrid, Spain. ¹³Institut Català de la Salut, Cerdanyola del Vallès, Spain. ¹⁴Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Barcelona, Spain. ¹⁵Membre del Grup d'Estudi de la diabetis en Atenció Primària (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC) i de la RedGDPS, C. Mar, s/n 08930 Sant Adrià de Besòs, Barcelona, Spain. ¹⁶Centre d'Atenció Primària Raval Sud, CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Institut Català de la Salut, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Av. Drassanes, 17-21 08001 Barcelona, Spain. ¹⁷Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Barcelona, Spain. ¹⁸Universitat Autònoma de Barcelona, Campus de la UAB, Plaça Cívica, 08193 Bellaterra, Spain. ¹⁹Department of Endocrinology & Nutrition, CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Health Sciences Research Institute and University Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. ²⁰Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Gran Via de Les Corts Catalanes, 591 atico, 08007 Barcelona, Spain. ²¹Department of Endocrinology & Nutrition, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Quinti, 89, 08041 Barcelona, Spain.

Received: 17 January 2017 Accepted: 29 January 2019

Published online: 07 February 2019

References

- van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(Suppl 1):S3–8.
- Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:169–83.
- Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J, et al. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract*. 2012;66:289–98.
- Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774–9.
- Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9833):2252–61.
- Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135(9):825–34.
- Conthe P, Mata M, Orozco D, Pajuelo F, Barreto CS, Fernández-Anaya S, et al. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91(1):108–14.
- Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Pepió-Vilaubí JM, Benito-Badorrey B, Franch Nadal J, Coll de Tuero G. Actitud del médico de atención primaria ante una HbA1c >7%: Valoración de la inercia terapéutica en los pacientes con

- control deficiente de la evaluación Gedaps 2007 en Catalunya. *Av Diabetol.* 2010;26 Suppl 2:9–33.
9. McEwen LN, Blik D, Johnson SL, Halter JB, Karter AJ, Mangione CM, et al. Predictors and impact of intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: translating research into action for diabetes (TRIAD). *Diabetes Care.* 2009;32(6):971–6.
 10. Grant R, Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, Kleinman K, Soumerai SB, et al. Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management. *Diabetes Care.* 2007;30(4):807–12.
 11. Phillips LS, Ziemer DC, Doyle JP, Barnes CS, Kolm P, Branch WT, et al. An endocrinologist-supported intervention aimed at providers improves diabetes management in a primary care site: improving primary care of African Americans with diabetes (IPCAAD) 7. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2352–60.
 12. Ziemer DC, Doyle JP, Barnes CS, Branch WT Jr, Cook CB, El-Kebbi IM, et al. An intervention to overcome clinical inertia and improve diabetes mellitus control in a primary care setting: improving primary Care of African Americans with Diabetes (IPCAAD) 8. *Arch Intern Med.* 2006; 166(5):507–13.
 13. Fiscella K, Volpe E, Winters P, Brown M, Idris A, Harren T. A novel approach to quality improvement in a safety-net practice: concurrent peer review visits. *J Natl Med Assoc.* 2010;102(12):1231–6.
 14. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(5):385–94.
 15. Marshall MN. Sampling for qualitative research. *Family Pract.* 1996;13(6):522–5.
 16. Berenguera A, Fernández de Sanmamed MJ, Pons M, Pujol E, Rodríguez D, Saura S. Escuchar, observar y comprender. Recuperando la narrativa en las Ciencias de la Salud. Aportaciones de la investigación cualitativa. Barcelona: Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP J. Gol); 2014.
 17. Pope C, Ziebland S, Mays N. Qualitative research in health care. Analysing qualitative data. *BMJ.* 2000;320(7227):114–6.
 18. MacLean LM, Meyer M, Estable A. Improving accuracy of transcripts in qualitative research. *Qual Health Res.* 2004;14:113–23.
 19. Berenguera A, Mollo-Inesta A, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Bolibar B, Rubinat E, et al. Understanding the physical, social, and emotional experiences of people with uncontrolled type 2 diabetes: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:2323–32.
 20. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ.* 2014;348:g1687.
 21. Brugada M, Carreras T, Cano JF, Estruch M, Garrido JM, Mendoza G, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. [En línia]. 2a ed. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2012. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 15 [URL available at: <http://ics.gencat.cat/web/contenut/documents/assistencia/gpc/GuiaDiabetis2015.pdf>].
 22. Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 1/2013).
 23. Bolibar B, Avilés F, Morros R, Garcia-Gil M, Hermosilla E, Ramos R, GrupoSIDAP, et al. SIDAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc).* 2012;138(14):617–21.
 24. Puig A, Pena O, Romagera M, Duran E, Heras A, Solà M, et al. How to identify physical inactivity in primary care: validation of the Catalan and Spanish versions of 2 short questionnaires. *Aten Prim.* 2012;44(8):485–93.
 25. Gomis R, Herrera-Pombo J, Calderón A, Rubio-Terrés C, Sarasa P. Validación del cuestionario "Diabetes treatment satisfaction questionnaire" (DTSQ) en la población española. *Pharmacoeconomics.* 2006;3(1):7–18.
 26. Millan M. Quality-of-life questionnaire designed for diabetes mellitus (EsDQOL). *Aten Prim.* 2002;29(8):517–21.
 27. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inertia and treatment compliance in patients with type 2 diabetes in primary care. *Med Clin (Barc).* 2012;138(9):377–84.
 28. Hibbard JH, Mahoney ER, Stockard J, Tusler M. Development and testing of a short form of the patient activation measure. *Health Serv Res.* 2005;40(6 Pt 1):1918–30.
 29. Campbell MK, Mollison J, Grimshaw JM. Cluster trials in implementation research: estimation of intracluster correlation coefficients and sample size. *Stat Med.* 2001;20(3):391–9.
 30. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Intern Med.* 2010;11(32):726–32.
 31. Montgomery P, Grant S, Hopewell S, Macdonald G, Moher D, Michie S, et al. Protocol for CONSORT-SPI: an extension for social and psychological interventions. *Implement Sci.* 2013;8:99.
 32. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor FJ, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García Á, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Endocrinol y Nutr [Internet].* 2011;58(3):112–20 Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092211000246>.
 33. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care.* 2014;
 34. Garber A, Abrahamson M, Barzilay J, Blonde L, Bloomgarden Z, Bush M, et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013.
 35. Vaccaro O, Franzini L, Miccoli R, Cavalot F, Ardigò D, Boemi M, MIND.IT Study Group, et al. Feasibility and effectiveness in clinical practice of a multifactorial intervention for the reduction of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: the 2-year interim analysis of the MIND.IT study: a cluster randomized trial. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2566–72.
 36. Slingerland AS, Herman WH, Redekop WK, Dijkstra RF, Jukema JW, Niessen LW. Stratified patient-centered care in type 2 diabetes: a cluster-randomized, controlled clinical trial of effectiveness and cost-effectiveness. *Diabetes Care.* 2013;36:3054–61.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



5.2. Article 2

Títol: Impact of a multicomponent healthcare intervention on glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: The INTEGRA study

Autors: Molló À, Vlachos B, Gratacòs M, Mata-Cases M, Rubinat E, Berenguera A, Real J, Puig-Treserra R, Cos X, Franch-Nadal J, Khunti K, Mauricio D

Revista: Diabetes Obesity and Metabolism

Factor d'impacte: 5,8

Categoria: Endocrinology & Metabolism

Quartil: Q1

DOI: 10.1111/dom.14951

En aquest article es va descriure els resultats de l'objectiu principal de l'estudi INTEGRA, un assaig clínic no aleatoritzat, controlat i pragmàtic en el qual s'avaluava si una intervenció sanitària multicomponent millorava el control glucèmic en pacients amb diabetis tipus 2 mal controlada ($HbA1c > 9\%$), comparant el grup que realitzava la intervenció principal amb un grup control simulat ("sham control grup").

La intervenció principal va incloure una consulta monogràfica conduïda per professionals metge i infermera de l'atenció primària. L'estudi INTEGRA es va dur a terme en 11 centres d'atenció primària de les regions sanitàries de Lleida, Girona i Barcelona. Per la intervenció es van incloure 225 subjectes i en el grup control simulat es van incloure 181 persones amb DM2. Sobre aquest grup de pacients es van realitzar idènticament totes les actuacions del grup d'intervenció, excepte que es va ometre la consulta monogràfica.

El resultat principal va ser comparar les reduccions dels valors de $HbA1c$ entre els grups als 12 mesos de seguiment. No es van observar diferències en l' $HbA1c$ basal entre els grups intervenció i control (10,2% i 10,4%, respectivament). Les comorbiditats més comuns associades a la DM2 en aquests pacients van ser la hipertensió arterial i la dislipèmia, amb una prevalença del 64 % i 57 %, respectivament.

Els pacients del braç d'intervenció van aconseguir una reducció més gran i significativa de l' $HbA1c$ que els del grup de control simulat als 12 mesos de seguiment, -1.9% vs. -1.3% ($P < .001$). El valor mitjà d' $HbA1c$ al final de l'estudi va ser de 8.3% (DE = 1.4%) en el grup intervenció, i 8.95% (DE = 1.6%) en el grup control. Un percentatge més gran de participants en la intervenció va aconseguir una $HbA1c$ inferior al 8% (44.8% vs. 25.5%;).

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

En relació al tractament farmacològic, es va observar que els pacients del grup intervenció es van tractar, amb més freqüència, amb més de tres teràpies antidiabètiques. Per últim, la combinació d'un antidiabètic no insulínic amb insulina va incrementar significativament en el grup intervenció (43% vs. 62%; $P < .0001$), però no es van observar diferències respecte al grup control als 12 mesos de seguiment.

En l'article es reflexa la conclusió de que una intervenció multicomponent que va incloure una consulta específica orientada a reduir la inèrcia terapèutica per part dels professionals d'atenció primària millorava el control glucèmic en pacients amb DM2 amb mal control. Els resultats recolzaven l'evidència actual de que centrar-se en els pacients d'alt risc amb mal control és una bona estratègia de maneig de la DM2.

S'adjunta la versió postprint donat que es tracta d'un article que no és d'accés obert.

1 **Title:** Impact of a Multicomponent Healthcare Intervention on Glycemic Control in Subjects
2 with Poorly Controlled Type 2 Diabetes: The INTEGRA Study

3 **Running Title:** Healthcare Intervention in Type 2 diabetes

4 **Àngels Molló¹, Bogdan Vlachó^{1,2}, Mònica Gratacòs¹, Manel Mata-Cases^{1,3}, Esther**
5 **Rubinat^{3,4,5,6}, Anna Berenguera^{7,8,9}, Jordi Real^{1,3}, Ramon Puig-Treserra¹, Xavier Cos**
6 **^{1,10}, Josep Franch-Nadal^{*1,3}, Kamlesh Khunti¹¹, Dídac Mauricio^{*1,3,12,13}, the**
7 **INTEGRA research group**

8

9 ¹ DAP-Cat group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari
10 per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona,
11 Spain;

12 ² Pharmacology Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Cerdanyola del
13 Vallès, Spain. ;

14 ³ CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud
15 Carlos III (ISCIII), Barcelona, Spain;

16 ⁴ Health Care Research Group (GRECS), Lleida Institute for Biomedical Research Dr.
17 Pifarré Foundation IRB Lleida, University of Lleida, Lleida, Spain;

18 ⁵ Department of Nursing and Physiotherapy, Serra Hunter Lecture, University of Lleida,
19 Lleida, Spain;

20 ⁶ Society, Health, Education and Culture Research Group (GESEC) of the University of
21 Lleida, Lleida, Spain.

22 ⁷ Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i
23 Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain;

24 ⁸ Departament d'Infermeria, Universitat de Girona, Girona, Spain.

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

25 ⁹ Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

26 ¹⁰ Innovation office at Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

27 ¹¹ Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester, UK;

28 ¹² Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari de la Santa Creu i

29 Sant Pau, IIB Sant Pau, Barcelona, Spain;

30 ¹³ Departament of Medicine, University of Vic - Central University of Catalonia, Vic,

31 Spain;

32

33 The word counts

34 Abstract: 236

35 Main body of the text (excluding references and legends): 3468

36 Number of references: 40

37 Tables and figures: 4

38

39 ABSTRACT

40 **Aims**

41 The INTEGRA trial evaluated whether a specially designed multicomponent healthcare
42 intervention improves glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes.

43 **Research design and methods**

44 Cluster, non-randomized, controlled, pragmatic trial in subjects from 11 primary care
45 centers with type 2 diabetes and glycated hemoglobin (HbA1c) >9% (75 mmol/mol). The
46 intervention (N=225 subjects) was professional and patient-centered, including a
47 dedicated monographic visit that encouraged therapeutic intensification by physicians. The
48 sham control (N=181) was identical to that of the intervention group except that the
49 dedicated visit was omitted. The primary outcome was to compare the reductions in
50 HbA1c values between the groups at 12 months of follow-up.

51 **Results**

52 The mean age at baseline was 59.5 years, mean diabetes duration 10.7 years, and mean
53 HbA1c 10.3% (89.0 mmol/mol). Patients in the intervention arm achieved significantly
54 greater HbA1c reduction than those in the sham control at 12 months (mean difference -
55 0.62%, 95% CI=-0.2, -1.04; p=0.002). A larger percentage of intervention participants
56 achieved HbA1c <8% (44.8% vs 25.5%; p=0.003) and were more frequently treated with
57 >3 antidiabetic therapies (14.4% vs. 3.5%; p=0.0008). Intervention was the only variable
58 associated with higher odds of HbA1c <8% (odds ratio=2.52; 95% CI=1.54-4.12;
59 p<0.001).

60 **Conclusions**

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

61 A multicomponent intervention including a dedicated visit oriented at reducing therapeutic
62 inertia by primary care physicians can improve glycemic control in poorly controlled
63 patients with type 2 diabetes.

64 *This trial was registered at the ClinicalTrials.gov database with number NCT02663245; 25*
65 *January 2016.*

66 Keywords: Type 2 diabetes mellitus; appropriate prescribing; Primary Healthcare/methods;
67 Interventions; Quality Improvement; Delivery of Health Care

68

69

70 **1. Introduction**

71 According to the most recent data from the International Diabetes Federation (IDF),
72 diabetes affected 463 million people (9.3% of the population) and was the direct cause of
73 1.5 million deaths in 2019.¹ Moreover, another 2.2 million deaths in 2012 were attributed to
74 higher-than-optimal blood glucose through cardiovascular disease (CVD), chronic kidney
75 disease (CKD), and tuberculosis.²

76 Diabetes management requires a multifactorial approach that focuses on reducing the risk
77 or slowing the progression of disease-related chronic microvascular and macrovascular
78 complications. For this, evidence-based clinical guidelines recommend the comprehensive
79 control of cardio metabolic parameters and CV risk factors, in particular blood glucose,
80 lipids, blood pressure (BP), and smoking cessation.^{3,4} However, the proportion of patients
81 who achieve target glycated hemoglobin (HbA1c), BP, and low density lipoprotein (LDL)
82 levels in real life remains a challenge in most settings and has not improved substantially
83 over the past 20 years in the US.^{5,6} This is unexpected considering the notable advances in
84 drug discovery and global efforts to increase the effectiveness of interventions in the
85 delivery of diabetes care, for example through chronic care models.^{7,8} Several barriers
86 could explain this stagnation, including the modest correlation between the results obtained
87 in clinical trials and real-world settings, the high costs of new diabetes medications,
88 conflicting HbA1c goals, poor patient adherence, and therapeutic inertia by health
89 providers.⁹ Therapeutic inertia, defined as failure to advance or de-intensify therapy when
90 indicated,¹⁰ is estimated to cause almost half of cases of poor glycemic control.¹¹ In
91 addition, therapeutic inertia is also prevalent in the control of other CV risk factors, such as
92 hypertension and dyslipidemia, where it has been estimated to be present in 68-80% of
93 patients with diabetes.¹² Moreover, between 36%-87% of patients with diabetes have

94 suboptimal adherence to treatment, which is associated with poor glycemic control and
95 increased health care resource utilization.^{13,14}

96 Quality improvement (QI) strategies to increase the effectiveness of interventions for
97 patients with diabetes include those targeting the healthcare system, healthcare providers,
98 and patients.^{15,16,17} Different systematic reviews and meta-analyses have concluded that
99 implementing multicomponent QI strategies (i.e., directed at the healthcare system,
100 healthcare providers, and also the patients) may provide greater benefits than individual QI
101 interventions to address the existing barriers and improve the achievement of goals and
102 clinical outcomes of diabetes in primary care.^{15,18,19} Moreover, it has been suggested that
103 focusing on individuals with the highest HbA1c levels could be the most cost-effective and
104 relevant option, as it would allow applying less stringent goals in particular subpopulations
105 such as older adults and avoid overtreatment (appropriate inaction).^{9,19-21} This would be in
106 line with the results of a systematic review of 38 randomized clinical trials (RCTs)
107 implementing strategies in primary care and community settings in patients with poor
108 glycemic control that reported that the most significant improvements were observed
109 among subjects with HbA1c >9.5% (80 mmol/mol).²⁰ Similarly, a recent systematic review
110 of 36 studies on the effect of interventions to overcome therapeutic inertia found that
111 interventions lowered HbA1c only in individuals with preintervention HbA1c >9% (>75
112 mmol/mol).¹⁹

113 Most of the available studies to date have been trials assessing single QI interventions and
114 conducted in the US, where most healthcare services are delivered in a non-public setting.
115 Moreover, there is a need for evidence from implementing interventions to promote
116 appropriate prescription and intensification by primary care professionals in patients with
117 poor type 2 diabetes control.²² The INTEGRA exploratory trial evaluated whether a
118 multicomponent intervention designed to overcome general practitioner (GP) and patient

119 barriers to treatment in primary care centers in our region improves glycemic control in
120 subjects with poorly controlled type 2 diabetes (T2D).

121

122 **2. Research design and methods**

123 *2.1 Design and setting overview*

124 We performed a cluster, non-randomized, sham-controlled, pragmatic trial. Detailed
 125 methods of the INTEGRA (comprehensive INTervention stratEgy in patients with poor
 126 Glycemic control of type 2 diabetes mellitus in the pRimAry care setting) trial, conducted
 127 in 11 Primary Health Care Centres in Catalonia (Spain) from three similar healthcare areas,
 128 have been published previously.²³ Briefly, the study consisted of a preliminary qualitative
 129 phase of semi-structured individual interviews with patients that identified strategies to
 130 optimize the patient's adherence and disease control ²⁴.

131 *2.2 Practices*

132 In total, 11 primary care centers (PCCs) were selected to recruit the study participants based
 133 on their characteristics. All PCCs had at least five years of experience in using electronic
 134 medical record platforms for patient management, alerts, and follow-up. Moreover, eligible
 135 centers needed to have more than 10 primary care teams with experience in the realization
 136 of clinical research studies and be highly motivated to conduct the study. Geo-social
 137 characteristics were also considered in the selection. All centers were from urban areas and
 138 centers from three different health care areas (i.e., Girona, Lleida, and Barcelona) were
 139 clustered by study intervention groups. The assigned population among all of the centers
 140 was of 296646 users, 182292 users assigned in the intervention centers and 114354 users
 141 assigned in the sham centers. **Supplementary Table 1** summarizes the centers'
 142 characteristics and the number of patients recruited in the study. Information about the
 143 primary health care system in Catalonia and the role of the PCP and nurses in the
 144 management of T2D is also provided as Supplementary information.

145

146

147 *2.3 Participants*

148 Consecutive patients visited at the participating PCPs who were between 30 and 80 years of
149 age with T2D and disease duration over one year were asked for inclusion. Among those
150 who agreed to participate, patients with poor glycemic control (defined as HbA1c >9% [75
151 mmol/mol] ²⁵ in the last test performed in the 12 months before study inclusion) and did not
152 change their glucose-lowering treatment within the previous three months were eligible for
153 the study. The main exclusion criteria were diabetes other than type 2 or the patient being
154 managed by an endocrinologist, estimated life expectancy below two years, morbid obesity
155 (BMI >45 kg/m²), or treated with drugs potentially interfering with glucose metabolism
156 (e.g., corticoids). The participants were recruited from 9th December 2015 until the 31st
157 October 2017, and they were followed up for 12 months or until premature discontinuation
158 (study dropouts, withdrawal of informed consent, or death).

159 *2.4 Intervention and sham control*

160 The multicomponent approach included professional-oriented interventions (to promote
161 enhanced monitoring and treatment intensification by primary care physicians [PCP]) and
162 patient-centered (to improve self-management).²³ In brief, the components in the
163 intervention group included 1) a dedicated monographic visit carried out by a PCP and a
164 nurse that provided a complete case assessment and management recommendations to each
165 participant, with particular emphasis on promoting appropriate therapeutic intensification.
166 When needed, the recommendations were agreed with an endocrinologist through
167 electronic consultations; 2) workshops aimed at basic training of the PCPs on the use and
168 implementation of clinical practice guidelines recommendations; 3) a coaching programme
169 for PCPs and nurses aimed at learning or improving the patient-professional relationship
170 and supporting the patient's self-management; 4) a training programme for PCPs and

171 nurses to evaluate and review practical cases; and 5) phone messages sent to the patients to
172 encourage behavior and lifestyle changes to improve their diabetes control.

173 A sham comparator group (Intervention group 2) was chosen instead of usual medical care
174 ¹⁹. A sham is defined as a treatment or procedure that is similar to, but omits a key
175 therapeutic element of the treatment under investigation.²⁶ We considered that this design
176 was more appropriate to distinguish whether the intervention prompting therapeutic inertia
177 (component 1) was effective beyond the benefit obtained with other components of the
178 intervention (components 2 to 5). Therefore, the sham control was identical to the
179 multicomponent strategy in the intervention group except that the dedicated monographic
180 visit with the patient was omitted. In addition to the baseline visit, patients in the
181 intervention arm were contacted for a follow-up visit after three, six, and 12 months of
182 inclusion, and those in the sham control after three and 12 months.

183 *2.5 Primary and secondary outcome measures*

184 The primary outcome of the study was change in HbA1c values between baseline and the
185 end of the study. Secondary clinical outcomes included the percentage of patients achieving
186 HbA1c goals <7% and <8% (53 and 64 mmol/mol, respectively) at the end of the follow-up
187 period (12 months). We also examined within-group and between-group differences in the
188 number and types of antidiabetic therapies.

189 *2.6 Statistical analysis*

190 Descriptive statistics were used to summarize the patient characteristics for each group.
191 Continuous data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile
192 range) according to the distribution.

193 The difference in mean HbA1c values between baseline and the end of the study was
194 assessed by a two-tailed paired t-test. The mean HbA1c difference between groups was

195 estimated by a generalized equation model with a correlation structure accounting for
196 practice cluster and adjusted by the baseline HbA1c value. We calculated the proportion of
197 patients who achieved an HbA1c value <7% or <8% at the end of the study (as a
198 categorical variable), as well as the number and type of medications and compared them
199 between baseline and the end of study within and between groups using Fisher's exact test.
200 A logistic regression analysis was conducted adjusting for the effect of the study groups (as
201 a dummy variable) to determine the factors associated with achieving the target glycemic
202 control HbA1c <7% and <8%. All analyses were conducted using the statistical package R
203 (version 3.6.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Statistical
204 significance was considered at $p < 0.05$, two-tailed.

205

206 3. Results

207 The study flow diagram is shown in **Supplementary Figure 1**. Of the 1,113 subjects
208 assessed for eligibility, 225 were allocated to the intervention group and 181 to the control
209 group. At inclusion, the participants' mean age was 59.5 years, 53.2% were male, and most
210 patients were Caucasian. The mean duration of diabetes was 10.7 years (SD=6.8). The
211 mean baseline HbA1c level was not significantly different between the intervention 10.2%
212 (SD=1.2; 88.4 mmol/mol, SD=12.5) and the sham control, with and 10.4% (SD=1.2; 89.7
213 mmol/mol, SD=13.7) (**Table 1**). The most common comorbidities were hypertension and
214 hyperlipidemia, present in more than half of the patients (64% and 57%, respectively).

215 3.1 HbA1c change from baseline and degree of glycemic control

216 The mean HbA1c value at the end of the study was 8.3% (SD=1.4) in the intervention
217 group and 8.95% (SD=1.6) in the control group (**Figure 1**). The reduction from baseline
218 was significant in both groups, although the difference between the two means was larger
219 among patients in the intervention group ($t(397)=-1.9\%$ vs. $t(324)=-1.3\%$; $p<0.001$; **Figure**
220 **1**). When controlling for baseline HbA1c and cluster, the mean value at the final visit was
221 significantly lower among patients in the intervention group than in the control group
222 (mean difference=-0.65%, 95% confidence interval [CI]=-0.9, -0.4; $p<0.001$).

223 The proportion of patients achieving an HbA1c <8% at 12 months was significantly higher
224 in the intervention group than in the control group (44.8% vs. 25.5%; $p=0.0004$; **Figure**
225 **2A**). When analyzed separately, this difference favoring the intervention remained
226 significant regardless of age ($p=0.0004$ and $p=0.0008$ in those <65 years and ≥ 65 years,
227 respectively), but only present in male patients ($p<0.0001$; **Figure 2A**). Overall, 15.5% and
228 10.3% in the intervention and sham group, respectively, achieved the stricter target HbA1c

229 <7%, with no significant differences between groups except that significantly fewer male
230 patients in the control group attained this goal (p=0.009; **Figure 2B**).

231 The logistic regression model showed that the only variable associated with higher
232 probabilities of achieving the HbA1c <8% target at the end of the study was the
233 intervention (odds ratio [OR]=2.52; 95% CI=1.54-4.12; p<0.001). Conversely, the
234 likelihood of achieving HbA1c <7% was 69% lower among male patients (p=0.002).
235 Moreover, patients with long diabetes duration and high BMI had 9% and 11% lower odds
236 of achieving this target, respectively (**Figure 3A**). Lastly, there was a trend that those
237 receiving the intervention had a higher likelihood of achieving this outcome (p=0.05).

238 *3.2 Changes in antidiabetic therapy during the study*

239 Overall, 88.8% of patients followed the treatment recommended by the PCP in the prior
240 visit (3 months before), with no significant differences between the intervention and the
241 sham control (86.9% and 91.0%, respectively; p=0.611)".

242 At baseline, there were no significant differences in the type or number of antidiabetic
243 therapies used by each group (**Table 1** and **Supplementary Figure 2**). The proportion of
244 patients in the intervention group receiving three drugs or more than three drugs at the end
245 of the study was higher than that at baseline (p=0.007 and p<0.0001, respectively). In
246 contrast, we did not observe significant differences in the proportion of patients on three or
247 more antidiabetic drugs compared with baseline in the control group. Moreover, the only
248 difference between the arms at the end of the follow-up was a higher proportion of patients
249 in the intervention group treated with >3 antidiabetic therapies (14.4% vs. 3.5%; p=0.0008).
250 Lastly, the combination of a noninsulin antidiabetic drug (NIAD) plus insulin significantly
251 increased compared to baseline in the intervention group (43% vs 62%; p<0.0001), but
252 there were no differences with respect to the control group at month 12.

253

254 **4. Discussion**

255 In this non-randomized interventional study in poorly controlled T2D patients in a primary
 256 care setting, the multicomponent intervention was associated with larger reductions in
 257 HbA1c values and a higher likelihood of achieving the <8% goal compared with the control
 258 group. Although this was a complex intervention with multiple components where it is
 259 difficult to establish which ones led to the observed improved glycemic control, the
 260 observed greater treatment intensification could explain this difference among patients in
 261 the intervention arm during the study.

262 The prevalence of HbA1c $\geq 9\%$ in our population was 9%, a figure substantially lower than
 263 that reported in other developed countries (13-17%).^{27,28} Nonetheless, the reported
 264 predictors of HbA1c levels $>9\%$ agree with the characteristics of our study population, that
 265 is, they were middle-aged (52-68 years), male (53%), with long or intermediate diabetes
 266 duration (5-10 years), and frequently insulin users.^{27,28}

267 The efficacy of the multicomponent intervention in terms of mean HbA1c reduction in our
 268 study was higher than that in the control group, with a mean decrease from baseline of
 269 1.9% (-21.0 mmol/mol) vs 1.3% (-16 mmol/mol) in the control group (mean difference
 270 between arms -0.65% [95% CI=-0.9, -0.4]). The extent of the mean post-intervention
 271 HbA1c reductions reported by different systematic reviews and meta-analyses in primary
 272 care considering all patients with diabetes vary between a minimum of -0.05% and a
 273 maximum of -1.8% across studies.^{15,18,19,29} The overall conclusion was that multifaceted
 274 interventions combining organizational and professional interventions are more powerful
 275 than single interventions in reducing HbA1c levels. The systematic review by Seidu et al.
 276 highlighted that solely targeting GPs was largely ineffective compared with usual care.²⁹ In
 277 addition, the Tricco et al. meta-analysis reported that the effectiveness of strategies
 278 targeting GPs and patients varies with baseline HbA1c level, with those at initial levels

279 >8% showing the largest reductions at the end of the study (-0.43% vs -0.34 in the control
280 arms if HbA1c <8%).¹⁵ Following these studies, another meta-analysis selecting RCTs that
281 included patients with poorly controlled T2D (defined as HbA1c >7.5%), reported that the
282 benefit of interventions was only observed among those with baseline HbA1c levels >9.5%
283 (mean reduction -0.58% vs -0.17% in the control arms).²⁰ It is possible that the slightly
284 greater reduction in our study was related to the higher baseline HbA1c levels in our
285 population, which was 10.3% (\pm 1.2) compared with the studies in the Murphy et al. report
286 (mean value 9.5%; 95% CI=9.3-9.8%). In line with this, a very recent systematic review
287 and meta-analysis on the effectiveness of strategies to overcome therapeutic inertia in T2D
288 showed that a reduction in HbA1c was observed only among individuals with a
289 preintervention HbA1c >9%.¹⁹ In the Powell *et al.* study, in patients with baseline HbA1c
290 values between 10% and 10.5%, the expected reduction was between -0.6% and -0.9%.

291 In our study, the larger reductions in HbA1c from baseline in the intervention arm
292 compared to those in the control arm was accompanied by a higher proportion of patients
293 achieving the <8% target at the end of the study, but there was no difference between arms
294 regarding the <7% goal. A few studies have reported the proportion of patients reaching
295 pre-specified goals in patients with uncontrolled T2D. While some showed a higher
296 proportion of subjects achieving <6.5%, <7%, or <7.5% in the intervention arm (either
297 multicomponent, organizational, or patient-centered) compared with usual care,³⁰⁻³² other
298 (organizational) showed no statistical differences for the <7% goal.^{33,34} It is possible that
299 the stricter <7% goal recommended previously in clinical guidelines was not the actual goal
300 followed by the clinicians in our study, and that the recently recommended personalized
301 approach to minimize harm allowed them to choose less stringent targets in particular
302 patients. Indeed, a study on patients with T2D newly or recently initiated with basal insulin
303 reported that individualized HbA1c targets were set by the investigators in 99.7% of cases,

304 with targets below 7% or 7.5% set for approximately half of the patients.³⁵ Furthermore, the
305 local ICS current guideline in Catalonia at the time of the conduct of the trial considers an
306 HbA1c level of 8% or even higher as acceptable in patients with diabetes duration >10
307 years, >75 years of age, with chronic complications, or short life expectancy.³⁶ Considering
308 that the mean duration of diabetes in this study was 10.7 years and diabetes-related chronic
309 complications were frequent, it is probable that the <7% target was not considered as an
310 objective target by their PCPs in many patients.

311 Our intervention was specifically focused on promoting physicians' intensification when
312 appropriate through a dedicated monographic visit. Since this component was omitted in
313 the control group, it is tempting to speculate that the larger benefit regarding the mean
314 decrease from baseline and <8% target achievement in the intervention group was directly
315 related to a reduction of therapeutic inertia. Indeed, the use of three or more antidiabetic
316 drugs increased significantly with respect to baseline only in the intervention arm, with a
317 significant increase in the prescription of more than three NIADs combined with either
318 insulin or a GLP1ra. Few studies have assessed the effect of health interventions on
319 medication usage in patients with uncontrolled T2D.²⁰ Although it is not possible to
320 compare our study to others because of the different design and medication-related
321 outcomes reported, an increase in oral antidiabetic medications and the initiation of insulin
322 has been observed in various healthcare interventions compared with usual care. In most
323 cases, these were studies implementing single organizational interventions, including a
324 virtual clinic integrating primary and specialist care,³⁷ online disease management of
325 diabetes,³⁸ a pharmacist collaborative management intervention,³⁹ a diabetes case
326 management by a nurse or dietician,³⁴ or patient-centered interventions such as structured
327 self-monitoring of blood glucose.⁴⁰ Moreover, a cluster RCT showed that a

328 multicomponent team-based intervention was associated with increased insulin initiation
329 rates in primary care and improvements in HbA1c levels after 12 months.⁴¹

330 The main strength of the present study was the implementation of a multifaceted
331 intervention including a professionally based component specifically directed at addressing
332 therapeutic inertia by PCP in patients with poorly controlled T2D. Moreover, the relevant
333 interventions for both arms were identified beforehand through a preliminary qualitative
334 phase and were further implemented if considered feasible and easy to integrate into the
335 context of primary care. However, the findings of this study must be interpreted with
336 caution, and some limitations should be considered. First, the present research evaluated a
337 complex intervention with multiple components involved and interactions between the
338 intervention and its context, as defined by the Medical Research Council principles.⁴² As
339 such, the interpretation of the results are limited by the fact that the complex
340 implementation-effectiveness design makes it difficult to establish with certainty which
341 were the components that led to changes in the patient's behaviour. Besides, the
342 intervention arm did not include the intensification of home visits by the nurse/physician
343 primary care team in the most socioeconomically disadvantaged (e.g., frail, older, or
344 disabled), known to improve glycemic control in diabetes management.⁴³ Second, there is a
345 possibility of selection bias. It is well known that patients who voluntarily participate in
346 research projects tend to be more motivated, which can introduce this bias in all clinical
347 trials where patients sign an informed consent.⁴⁴ Third, the findings may be confounded by
348 the fact that we considered as therapeutic intensification an increase in the number of
349 prescribed drug classes but not the dose escalation for some antidiabetic therapies (alone or
350 combined) and/or the switch to another NIAD in patients still taking only one drug class.
351 Additionally, we did not record changes in a range of factors associated with poor glycemic
352 control and less likelihood of adopting intensive insulin regimens, such as low

353 socioeconomic status (e.g., unemployment, low level of education, income, or social class)
354 or residential area deprivation.⁴⁵ In this line, a recent real-life cohort study with primary
355 care registry data from PCPs collected in the Netherlands, reported that patients with
356 deprived socioeconomic status had higher HbA1c levels than those with intermediate or
357 advantageous status despite being monitored as recommended.⁴⁶ Moreover, although we
358 know that most patients followed their PCP treatment recommendations, with no
359 differences between groups, we did not evaluate medication adherence through a structured
360 questionnaire or measurement of prescriptions. Fourth, it is possible that the statistical
361 power of the study was limited by the small sample size and/or number of clusters.
362 However, this was first of its kind proof of concept interventional study in our primary care
363 settings and sample size and number of clusters were adjusted to the workload and working
364 capability of each PPC. Lastly, we included a sham control but not a control group without
365 any intervention strictly following usual diabetes care in this report. Although this would
366 have allowed a robust comparison of the intervention (and sham control) with real-world
367 routine care, it would have potentially introduced multiple biases undermining the
368 interpretation of the results. For instance, the resources and quality of services routinely
369 provided to patients may vary broadly between health centers, with possible biases
370 depending on previous activities realized and the general commitment of medical staff and
371 organizational leadership.⁴⁷ In the same vein, we cannot discard differences regarding
372 disease management and delivery of care between centers within the same cluster
373 (intervention or sham) that could have potentially impacted the results. Therefore, the
374 present results should be considered a first step in addressing the benefits of a multilevel
375 intervention in a homogeneous setting that was able to distinguish whether prompting
376 pharmacological treatment intensification drives a clinically meaningful improvement in
377 glycemic control. Further studies should assess the external validity of the observed results

378 by comparing the benefits of the intervention against a real-world routine care group. In
379 conclusion, the pragmatic multicomponent intervention, including a dedicated monographic
380 visit specifically targeted at reducing therapeutic inertia by primary care physicians,
381 demonstrated benefits in improving glycemic control in poorly controlled type 2 diabetes
382 patients. The results expand on the current evidence that focusing on high-risk patients with
383 suboptimal control is a feasible strategy for disease management. To assess the degree of
384 external validity of our preliminary results, there is a need for additional studies
385 implementing these or similar strategies in other countries and settings with different
386 patient socio-demographic and clinical characteristics or health insurance systems.
387

388 *Acknowledgements*

389 We would like to thank health care professionals from Instituto Catalán de la Salud (Catalan
390 health care institute). Kamlesh Khunti is supported by the National Institute for Health
391 Research (NIHR) Applied Research Collaboration East Midlands (ARC EM) and the NIHR
392 Leicester Biomedical Research Centre (BRC). We thank Amanda Prowse for editorial
393 support of this manuscript.

394 *Contribution of each author to the paper*

395 A.M, J.F.-N, M.M-C, J.R, D.M, and B.V, conceived the research and participated in its
396 design. J.R and R.P-T performed statistical analysis. M.G wrote the initial draft of the
397 manuscript, which J.F.-N, M.M-C J.R, D.M, A.B, E.R, B.V, A.M and K.K edited. All authors
398 approved the final manuscript.

399 *Conflict of Interest*

400 M.M.-C. has received an advisory and or speaking fees from Astra-Zeneca, Bayer,
401 Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has
402 received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis,
403 Novo Nordisk, and Sanofi. J. F.-N. has received advisory and or speaking fees from Astra-
404 Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and
405 Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly,
406 MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. D.M. has received advisory and/or
407 speaking fees from Almirall, Esteve, Ferrer, Janssen, MSD, Novo Nordisk and Sanofi; he has
408 received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis,
409 Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. KK has acted as a consultant, speaker or received
410 grants for investigator-initiated studies for Astra Zeneca, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-
411 Aventis, Lilly and Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Bayer, Berlin-Chemie AG

412 / Menarini Group, Janssen, and Napp. J.R, A.M, M.G, R.P-T. A.B, E.R and B.V, have no
413 conflict of interest to declare.

414 ***Funding***

415 This study was partially funded by an unrestricted grant from Sanofi-Aventis (4R14/047-1)
416 and intramural support from Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP
417 Jordi Gol). The funding sources were not involved in the study design, data collection and
418 interpretation, or the decision to write and submit the manuscript.

419 ***Ethics approvals***

420 The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical
421 Practice guidelines. The study protocol was approved by the Ethics Committee of IDIAP
422 Jordi Gol, Institute of Research in Primary Health Care. Trial registration number: P14/129.
423 All the participants signed a written informed consent form before entering the study.

424 ***Data sharing statement***

425 Due to the confidentiality of the data captured in the database, it is not allow the sharing of
426 raw data. Statistical codes are available upon request from the corresponding authors (J.F.-
427 N or D.M).

428

429 **REFERENCES**

- 430 1. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas: ninth Edition 2019.
431 International Diabetes Federation, Brussels, Belgium. a Available from
432 <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed Jul 2021. 2019
- 433 2. WHO. World Health Organisation. Diabetes Fact sheet. Updated April 2021. Available at:
434 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> Accessed August 2021.
- 435 3. American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*.
436 2021;44
- 437 4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes,
438 and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for
439 diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology
440 (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*.
441 2020;41:255-323.
- 442 5. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S.
443 Adults, 1999–2018. *N Engl J Med*. 2021;384:2219-2228.
- 444 6. Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood
445 pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin*
446 *Pract*. 2018;137:137-148.

- 447 7. Bongaerts BW, Müssig K, Wens J, et al. Effectiveness of chronic care models for the
448 management of type 2 diabetes mellitus in Europe: a systematic review and meta-analysis.
449 *BMJ Open*. 2017;7:e013076.
- 450 8. Stock S, Pitcavage JM, Simic D, et al. Chronic care model strategies in the United States
451 and Germany deliver patient-centered, high-quality diabetes care. *Health Aff (Millwood)*.
452 2014;33:1540-1548.
- 453 9. Klonoff DC, Gabbay RA, Kerr D. Barriers and Solutions to a Recently Noted Failure of
454 Diabetes Care Outcomes to Improve From 2005 to 2016 in the United States. *J Diabetes Sci*
455 *Technol*. 2020;14:189-190.
- 456 10. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia-Time to reappraise the terminology? *Prim Care*
457 *Diabetes*. 2017;11:105-106.
- 458 11. Blonde L, Aschner P, Bailey C, et al. Gaps and barriers in the control of blood glucose in
459 people with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2017;14:172-183.
- 460 12. Whitford DL, Al-Anjawi HA, Al-Baharna MM. Impact of clinical inertia on
461 cardiovascular risk factors in patients with diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2014;8:133-138.
- 462 13. Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Prevalence and economic
463 consequences of medication adherence in diabetes: a systematic literature review. *Manag*
464 *Care Interface*. 2006;19:31-41.

- 465 14. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the
466 association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther.* 2011;33:74-109.
- 467 15. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement
468 strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.*
469 2012;379:2252-2261.
- 470 16. Shojania KG, Ranji SR, McDonald KM, et al. Effects of quality improvement strategies
471 for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis. *JAMA.* 2006;296:427-
472 440.
- 473 17. Zafar A, Davies M, Azhar A, Khunti K. Clinical inertia in management of T2DM. *Prim*
474 *Care Diabetes.* 2010;4:203-207.
- 475 18. Seitz P, Rosemann T, Gensichen J, Huber CA. Interventions in primary care to improve
476 cardiovascular risk factors and glycated haemoglobin (HbA1c) levels in patients with
477 diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:479-489.
- 478 19. Powell RE, Zaccardi F, Beebe C, et al. Strategies for overcoming therapeutic inertia in
479 type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.*
480 2021;23:2137-2154.
- 481 20. Murphy ME, Byrne M, Galvin R, Boland F, Fahey T, Smith SM. Improving risk factor
482 management for patients with poorly controlled type 2 diabetes: a systematic review of
483 healthcare interventions in primary care and community settings. *BMJ Open.*
484 2017;7:e015135.

- 485 21. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Gratacòs M, Mauricio D. Therapeutic Inertia: Still a
486 Long Way to Go That Cannot Be Postponed. *Diabetes Spectr.* 2020;33:50.
- 487 22. Murphy ME, Byrne M, Boland F, et al. Supporting general practitioner-based care for
488 poorly controlled type 2 diabetes mellitus (the DECIDE study): feasibility study and protocol
489 for a pilot cluster randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2018;4:159.
- 490 23. Mollo A, Berenguera A, Rubinat E, et al. INTEGRA study protocol: primary care
491 intervention in type 2 diabetes patients with poor glycaemic control. *BMC Fam Pract.*
492 2019;20:25.
- 493 24. Berenguera A, Molló-Inesta À, Mata-Cases M, et al. Understanding the physical, social,
494 and emotional experiences of people with uncontrolled Type 2 diabetes: a qualitative study.
495 *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:2323-2332.
- 496 25. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachó B, Gomez-Garcia A, Mauricio D.
497 Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of
498 patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. *Prim Care*
499 *Diabetes.* 2021;15:588-595.
- 500 26. Horn B, Balk J, Gold JI. Revisiting the Sham: Is It all Smoke and Mirrors? *Evid Based*
501 *Complement Alternat Med.* 2011;2011:842767.
- 502 27. Ali MK, McKeever Bullard K, Imperatore G, Barker L, Gregg EW. Characteristics
503 associated with poor glycemic control among adults with self-reported diagnosed diabetes--

504 National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2010. *MMWR*
505 *Suppl.* 2012;61:32-37.

506 28. Feldman BS, Cohen-Stavi CJ, Leibowitz M, et al. Defining the role of medication
507 adherence in poor glycemic control among a general adult population with diabetes. *PLoS*
508 *ONE.* 2014;9:e108145.

509 29. Seidu S, Walker NS, Bodicoat DH, Davies MJ, Khunti K. A systematic review of
510 interventions targeting primary care or community based professionals on cardio-metabolic
511 risk factor control in people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;113:1-13.

512 30. Thom DH, Ghorob A, Hessler D, De Vore D, Chen E, Bodenheimer TA. Impact of Peer
513 Health Coaching on Glycemic Control in Low-Income Patients With Diabetes: A
514 Randomized Controlled Trial. *The Annals of Family Medicine.* 2013;11:137.

515 31. Taylor CB, Miller NH, Reilly KR, et al. Evaluation of a Nurse-Care Management System
516 to Improve Outcomes in Patients With Complicated Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:1058.

517 32. Ali MK, Singh K, Kondal D, et al. Effectiveness of a Multicomponent Quality
518 Improvement Strategy to Improve Achievement of Diabetes Care Goals. *Ann Intern Med.*
519 2016;165:399-408.

520 33. Jacobs M, Sherry PS, Taylor LM, Amato M, Tataronis GR, Cushing G. Pharmacist
521 Assisted Medication Program Enhancing the Regulation of Diabetes (PAMPERED) study.
522 *Journal of the American Pharmacists Association.* 2012;52:613-621.

- 523 34. California Medi-Cal Type 2 Diabetes Study G. Closing the gap: effect of diabetes case
524 management on glyceemic control among low-income ethnic minority populations: the
525 California Medi-Cal type 2 diabetes study. *Diabetes Care*. 2004;27:95-103.
- 526 35. Meneghini LF, Mauricio D, Orsi E, et al. The Diabetes Unmet Need with Basal Insulin
527 Evaluation (DUNE) study in type 2 diabetes: Achieving HbA1c targets with basal insulin in
528 a real-world setting. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:1429-1436.
- 529 36. Mata-Cases M, Cos-Claramunt FX, Morros R, et al. Abordatge de la diabetis mellitus
530 tipus 2. Guies de pràctica clínica i material docent (nº 15). Second edition. Barcelona. Institut
531 català de la Salut. Available from:
532 <http://www.ics.gencat.cat/3 clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=213>. Accessed October
533 2021. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2013
- 534 37. Basudev N, Crosby-Nwaobi R, Thomas S, Chamley M, Murrells T, Forbes A. A
535 prospective randomized controlled study of a virtual clinic integrating primary and specialist
536 care for patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2016;33:768-776.
- 537 38. Tang PC, Overhage JM, Chan AS, et al. Online disease management of diabetes:
538 Engaging and Motivating Patients Online With Enhanced Resources-Diabetes (EMPOWER-
539 D), a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20:526-534.
- 540 39. Jameson JP, Baty PJ. Pharmacist collaborative management of poorly controlled diabetes
541 mellitus: a randomized controlled trial. *Am J Manag Care*. 2010;16:250-255.

542 40. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. A Structured Self-Monitoring of Blood
543 Glucose Approach in Type 2 Diabetes Encourages More Frequent, Intensive, and Effective
544 Physician Interventions: Results from the STeP Study. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13:797-
545 802.

546 41. Furler J, O'Neal D, Speight J, et al. Supporting insulin initiation in type 2 diabetes in
547 primary care: results of the Stepping Up pragmatic cluster randomised controlled clinical
548 trial. *BMJ.* 2017;356:j783.

549 42. Skivington K, Matthews L, Simpson SA, et al. A new framework for developing and
550 evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *BMJ.*
551 2021;374:n2061.

552 43. Han L, Ma Y, Wei S, et al. Are home visits an effective method for diabetes management?
553 A quantitative systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2017;8:701-708.

554 44. Saturni S, Bellini F, Braido F, et al. Randomized controlled trials and real life studies.
555 Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther.*
556 2014;27:129-138.

557 45. Scott A, Chambers D, Goyder E, O'Cathain A. Socioeconomic inequalities in mortality,
558 morbidity and diabetes management for adults with type 1 diabetes: A systematic review.
559 *PLoS ONE.* 2017;12:e0177210.

560 46. van Bruggen S, Kasteleyn MJ, Bonten TN, Chavannes NH, Numans ME, Rauh SP.
561 Socioeconomic status is not associated with the delivery of care in people with diabetes but

Healthcare Intervention in Type 2 diabetes

Impact of a Multicomponent Healthcare Intervention on Glycaemic Control in subjects with Poorly Controlled Type 2 Diabetes: The INTEGRA study

TABLE OF CONTENTS		
		PAGE
Supplementary information	Information about the primary health care system in Catalonia Spain	2
Supplementary Table 1	Primary care centres characteristics and the number of patients recruited in the study.	2
Supplementary Figure 1	Flow diagram of the study.	3
Supplementary Figure 2	Plot of the proportion of subjects in the ITT population with different numbers of antidiabetic therapies (A) and combinations of therapeutic classes (B)	4

Healthcare Intervention in Type 2 diabetes

Impact of a Multicomponent Healthcare Intervention on Glycaemic Control in subjects with Poorly Controlled Type 2 Diabetes: The INTEGRA study

TABLE OF CONTENTS		
		PAGE
Supplementary information	Information about the primary health care system in Catalonia Spain	2
Supplementary Table 1	Primary care centres characteristics and the number of patients recruited in the study.	2
Supplementary Figure 1	Flow diagram of the study.	3
Supplementary Figure 2	Plot of the proportion of subjects in the ITT population with different numbers of antidiabetic therapies (A) and combinations of therapeutic classes (B)	4

Healthcare Intervention in Type 2 diabetes

Information about the primary health care system in Catalonia, Spain:

In Catalonia, the health care system is public and universal to all residents. Antidiabetic medications are free for severely ill, disabled, or retired people and at a small cost for the rest of the patients.

Most T2DM patients are controlled in primary care centers (PCC) and only a few, those on multiple insulin therapeutic regimens, are additionally visited in specialized centers. In each PCC, the patient is allocated a medical doctor and a nurse. By law, when this trial was performed, doctors were the only professionals accredited to initiate and intensify medications based on the patient's characteristics and degree of glycemic control. Besides routine visits at the PCC with the assigned physician, nurses call patients for regular outpatient monitoring visits not only to follow whether the treatment targets are being met (i.e., blood pressure, glycemia, and lipid control) but to supervise non-pharmacologic approaches such as recommendations on dietary and lifestyle measures, self-care management and disease knowledge, or to prevent diabetes-associated complications (e.g., diabetic foot). Moreover, in patients with chronic diseases who are frail or have difficulties attending the PCC personally, the primary care team, composed of a family doctor and a nurse, regularly visits the patient at her/his home to manage and follow the disease.

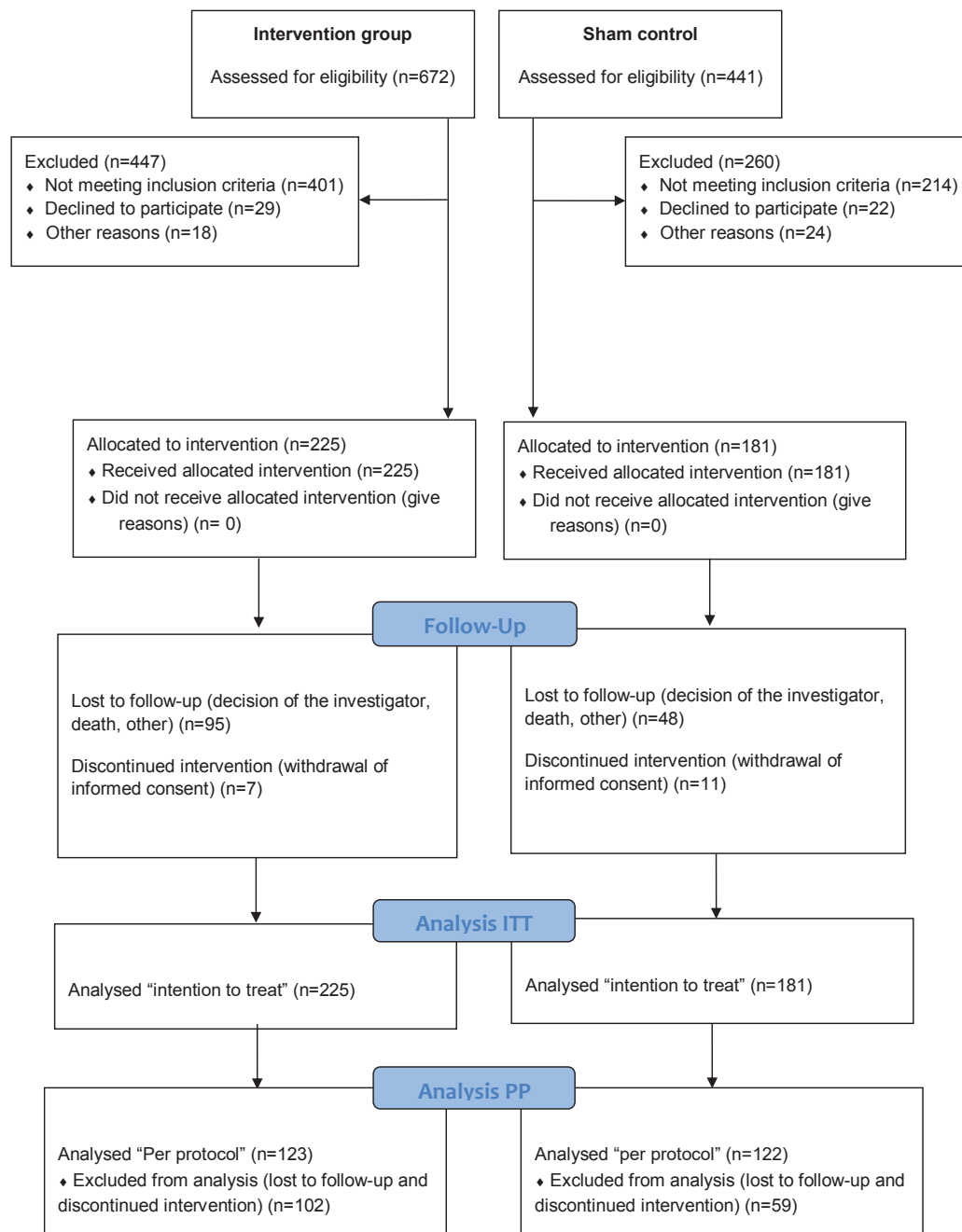
Supplementary Table 1. Primary care centres characteristics and the number of patients recruited in the study.

Primary care centers	Territory	Rurality	Assigned population *	Sham (N=181)	Intervention (N=225)	Overall (N=406)
CAP Besòs	Barcelona	Urban	25.679	23 (12.7%)	0 (0%)	23 (5.67%)
CAP Raval Nord	Barcelona	Urban	21.480	62 (34.3%)	0 (0%)	62 (15.3%)
CAP Salt	Girona	Urban	43.416	54 (29.8%)	0 (0%)	54 (13.3%)
CAP Tàrrrega	Lleida	Urban	23.779	42 (23.2%)	0 (0%)	42 (10.3%)
CAP Balaguer	Lleida	Urban	28.076	0 (0%)	8 (3.56%)	8 (1.97%)
CAP Bordeta	Lleida	Urban	16.759	0 (0%)	24 (10.7%)	24 (5.91%)
CAP Can Gibert	Girona	Urban	32.952	0 (0%)	82 (36.4%)	82 (20.2%)
CAP Drassanes	Girona	Urban	30.479	0 (0%)	19 (8.44%)	19 (4.68%)
CAP Onze Setembre	Lleida	Urban	17.381	0 (0%)	27 (12.0%)	27 (6.65%)
CAP Plà d'Urgell	Lleida	Urban	37.936	0 (0%)	32 (14.2%)	32 (7.88%)
CAP Sant Martí	Barcelona	Urban	18.709	0 (0%)	33 (14.7%)	33 (8.13%)

*Ref: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/registres_catalegs/docum ents/poblacio-referencia.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/registres_catalegs/documents/poblacio-referencia.pdf)

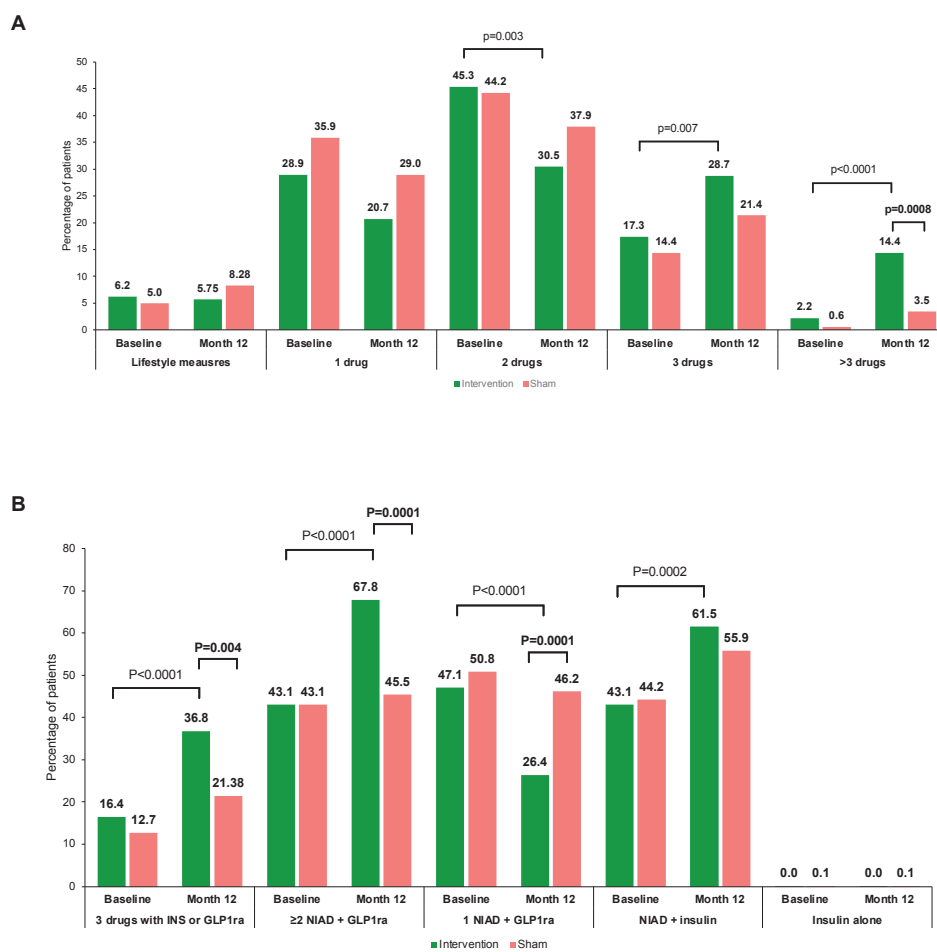
Healthcare Intervention in Type 2 diabetes

Supplementary Figure 1. Flow diagram of the study.



Healthcare Intervention in Type 2 diabetes

Supplementary Figure 2. Plot of the proportion of subjects in the ITT population with different numbers of antidiabetic therapies (A) and particular combinations of therapeutic classes (B)



GLP1ra, Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; NIAD, Noninsulin antidiabetic drug

5.3. Article 3

Títol: A multicomponent health care intervention is associated with improved glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes compared with routine care:

The INTEGRA study

Autors: Molló À, Vlachos B, Gratacòs M, Mata-Cases M, Rubinat E, Berenguera Ossó A, Cos FX, Franch-Nadal J, Khunti K, Mauricio D

Revista: Diabetes Obesity and Metabolism

Factor d'impacte: 5,8

Categoria: Endocrinology & Metabolism

Quartil: Q1

DOI: 10.1111/dom.14951

En aquest article, es van descriure els resultats de l'objectiu principal de l'estudi INTEGRA comparant el grup intervenció amb la pràctica clínica real. L'assaig clínic INTEGRA va avaluar si una intervenció sanitària multicomponent dissenyada i realitzada a l'atenció primària millorava el control glucèmic en pacients amb DM2 mal controlada en comparació amb la pràctica assistencial estàndard. Aquesta intervenció es va dur a terme en 11 centres d'atenció primària en pacients amb DM2 mal controlada ($HbA1c > 9\%$) entre 30 i 80 anys.

L'objectiu principal va ser comparar el canvi en els valors de HbA1c entre els grups intervenció i control als 12 mesos de seguiment. També es va determinar quin percentatge de pacients assolien un objectiu d'HbA1c inferior a 7% i 8%. Finalment, també es va analitzar la intensificació del tractament farmacològic. Es va utilitzar la tècnica d'aparellament anomenada Propensity Score Matching per aconseguir grups comparables equilibrats a l'inici.

L'edat mitjana global dels participants va ser de 59,3 (DE = 10,2) anys a la inclusió, i el 56,8% eren homes. La durada mitjana de la diabetis va ser de 10,3 anys (DE = 6,1). El nivell inicial mitjà d'HbA1c no va ser significativament diferent entre la intervenció (10,2%, SD = 1,2) i el grup d'atenció habitual (10,4%, SD = 1,3).

La HbA1c va disminuir substancialment en ambdós grups després de tres mesos, i la reducció mitjana va ser significativament més gran en el grup d'intervenció que en el grup de pràctica habitual després de 12 mesos (diferència mitjana -0,66%, IC 95% = -0,4, -1,0; $p < 0,001$). Un percentatge més alt de participants en el grup d'intervenció va assolir els objectius de HbA1c $< 7\%$ i $< 8\%$ respecte al

grup control (15,5% vs 5,3% i 29,3% vs. 13,5%, respectivament; $p < 0,001$). La millora dels nivells d'HbA1c es va mantenir durant tot l'estudi només en el grup intervenció.

El tractament amb hipoglucemians es va intensificar amb més freqüència en els pacients del grup d'intervenció a l'inici i al final de l'estudi (entre 0-3 i 6-12 mesos; $p < .001$), amb un augment significatiu del nombre de pacients amb més de 2 tractaments antidiabètics ($p < 0,001$). En el grup intervenció, els fàrmacs més freqüentment prescrits van ser la insulina, sulfonilurees i inhibidors del cotransportador sodi-glucosa 2, mentre que la metformina i la insulina eren les més utilitzades en grup control de pràctica clínica habitual.

L'article va reflexar la conclusió en resposta a l'objectiu principal: una intervenció multicomponent i multidisciplinària orientada a reduir la inèrcia terapèutica i augmentar l'adherència dels pacients realitzada per professionals d'atenció primària es va associar amb una millora en el control glucèmic en comparació amb els pacients tractats segons la pràctica clínica habitual.

Title: A Multicomponent Healthcare Intervention is Associated with Improved Glycemic Control in Subjects with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Compared to Routine Care: the INTEGRA Study

Running Title: Healthcare Intervention in Type 2 diabetes

Àngels Molló¹, Bogdan Vlachó^{1,2}, Mònica Gratacòs¹, Manel Mata-Cases^{1,2}, Esther Rubinat^{2,3,4,5}, Anna Berenguera^{6,7,8}, Xavier Cos^{1,9}, Josep Franch-Nadal^{*1,2}, Kamlesh Khunti¹⁰, Dídac Mauricio^{*1,2,11,12}, the INTEGRA research group

¹ DAP-Cat group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain;

² CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Barcelona, Spain

³ Health Care Research Group (GRECS), Lleida Institute for Biomedical Research Dr. Pifarré Foundation IRB Lleida, University of Lleida, Lleida, Spain

⁴ Department of Nursing & Physiotherapy, Serra Hunter Lecture, University of Lleida, Lleida, Spain

⁵ Society, Health, Education and Culture Research Group (GESEC) of the University of Lleida, Lleida, Spain

⁶ Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

⁷ Departament d'Infermeria, Universitat de Girona, Girona, Spain

⁸ Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

⁹ Innovation office at Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

¹⁰ Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester, UK

¹¹ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, Barcelona, Spain

¹² Department of Medicine, University of Vic - Central University of Catalonia, Vic, Spain

***Correspondence**

Josep Franch-Nadal, MD, and Dídac Mauricio, MD

DAP-Cat group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain.

Email: josep.franch@gmail.com; didacmauricio@gmail.com

Word counts

Abstract: 250

Main body of the text (excluding references and legends): 3,501

Number of references: 36

Tables and figures: 4

ABSTRACT

Aims

The INTEGRA study evaluated whether a specially designed multi-component healthcare intervention improved glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes compared with standard of care practice.

Research design and methods

Pragmatic study in subjects from primary care centres with type 2 diabetes and glycosylated haemoglobin (HbA1c) >9% (75 mmol/mol). The multifaceted intervention (N=225 subjects) included a diabetes-focused visit encouraging therapeutic intensification by healthcare professionals. Retrospective data from matched controls (N=675) were obtained from electronic medical records of a primary care database. The primary outcome was to compare the change in HbA1c values between the groups at 12 months of follow-up.

Results

The mean HbA1c decreased substantially in both groups after three months, and the mean reduction was significantly greater in the intervention group than in the usual care group after 12 months (mean difference -0.66% [-7 mmol/mol], 95% CI=-0.4, -1.0; p<0.001). A larger percentage of participants in the intervention group achieved HbA1c <7% and <8% goals (15.5% vs 5.3% and 29.3% vs. 13.5%, respectively; P<0.001). The improvement in HbA1c levels was sustained throughout the study only in the intervention arm. Glucose-lowering therapy was more frequently intensified in patients in the intervention group at the initial and final time points of the study (between 0-3 and 6-12 months; P<0.001), with a significant increase in the number of patients prescribed ≥2 antidiabetic therapies (P<0.001).

Conclusions

A multifaceted intervention oriented at reducing therapeutic inertia by primary care physicians was associated with greater improvement in glycaemic control compared with patients treated as per usual care.

This study was registered at the ClinicalTrials.gov database with number NCT02663245; on 25 January 2016.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; appropriate prescribing; Primary Healthcare/methods; Interventions; Quality Improvement; Delivery of Health Care

1. Introduction

The European region has the second highest average cost per person of diabetes in the world,¹ with up to 75 % of those costs related to potentially preventable complications.² Despite evidence-based guidelines for diabetes care, global efforts to increase the effectiveness of interventions in the delivery of diabetes care, and remarkable advances in drug discovery, approximately 40-60% of people living with type 2 diabetes (T2D) worldwide do not achieve or maintain optimal control of risk factors including blood glucose targets.^{3,4} This reflects important gaps in the management of diabetes and highlights the need for quality improvement (QI) strategies to improve glycaemic control, cardiovascular risk control, and overcome therapeutic inertia, particularly among those with poorly controlled T2D.^{5,6} The Chronic Care Model (CCM) approach is recommended by the American Diabetes Association (ADA) for diabetes management in primary care.⁷ This model aims to optimise the delivery of diabetes care by modifying essential interrelated elements of the healthcare system to support high-quality patient-centred management and interaction with proactive healthcare teams.^{8,9}

Systematic reviews of randomised clinical trials (RCT) assessing the effectiveness of QI strategies or CCMs compared with usual care in T2D have documented that targeting different elements simultaneously provides better improvements in glycated haemoglobin (HbA1c) levels than single-component interventions.^{5,8,10-13} Moreover, subgroup analyses report that those with preintervention HbA1c levels $\geq 8\%$ have greater reductions than those with lower readings,^{8,12} although this cut-off has also been set at $>9.5\%$.⁵ Finally, a meta-analysis of RCTs implementing strategies to overcome therapeutic inertia on glycaemic control found that, regardless of the type of intervention, clinically significant HbA1c reduction was only observed among those with HbA1c levels $>9\%$.⁵

The comprehensive INTEGRA exploratory study evaluated whether a patient-centred multicomponent intervention designed to overcome general practitioner (GP) and patient barriers to treatment in primary care centres in Catalonia, Spain improved glycaemic control in subjects with poorly controlled T2D (HbA1c $>9\%$; >75 mmol/mol).¹⁴ We previously reported the results regarding the reduction in HbA1c in patients in the intervention group, and as a comparator group, we included a sham control.¹⁵ In the intervention group, all components of the quality improvement strategy were implemented; in the sham control, all components were carried out except that a dedicated visit oriented at reducing therapeutic inertia by physicians was omitted. The results

showed that patients in the intervention arm had greater reductions in HbA1c and higher probabilities of achieving an HbA1c target <8 % than those in the sham control after 12 months.¹⁵ However, the study's design limited its applicability to broader populations due to the absence of an external comparator group, as all intervention components except one were delivered to both groups. In the present pre-planned post-hoc analysis of the study, we compared the degree of glycaemic control between patients who received the complete intervention and data from electronic health records of a control group that were treated standard of care in routine clinical practice in order to evaluate whether the intervention is associated with better outcomes relative to usual care

.2. Research design and methods

2.1 Design and setting

The INTEGRA (comprehensive INTervention stratEgy in patients with poor Glycemic control of type 2 diabetes mellitus in the pRimAry care setting) study was a non-randomized, pragmatic study conducted in the primary care setting in Catalonia (Spain). The results of the development and implementation of the INTEGRA protocol have been previously published.^{14,15} For this substudy, we compared the change and degree of glycemic control in poorly controlled T2D patients treated according to a multi-component intervention implemented during 12 months (N=225) with a control group consisting of pseudo-anonymised electronic health records of patients receiving only usual clinical care (N=675).

2.2 Intervention

The multifaceted intervention was focused on professional-oriented interventions to promote enhanced monitoring and treatment intensification by primary care physicians (PCP) and also included patient-centred strategies to improve self-management.¹⁴ Briefly, the intervention included a diabetes-focused visit carried out by a PCP and a nurse to address and promote appropriate therapeutic intensification; PCP's training on the use and implementation of clinical practice guideline recommendations through specifically designed workshops; patient self-management support through a coaching programme for PCPs and nurses aimed at fostering effective communication and interaction between patients and healthcare providers; a training programme for PCPs and nurses to evaluate and review practical cases; and mobile text messages sent to the patients to motivate and promote sustained lifestyle changes.

2.3 Participants

The participants were patients with an International Classification of Diseases-10th revision (ICD-10) code of T2DM, namely E11, E11.0-E11.9, E14, or E14.0-E14.9. The main exclusion criteria were T2DM that requires specialist care from an endocrinologist, systemic glucocorticoid treatment, and estimated life expectancy <2 years.¹⁴

2.3.1 Intervention group

In total, 11 primary care centres (PCCs) were selected from three different healthcare areas in Catalonia (Spain) to recruit the study participants. Patients were included if they had between 30 and 80 years of age, had a diabetes duration over one year, poor glycaemic control (defined as HbA1c >9%; >75 mmol/mol) in the last test performed in the 12 months before inclusion, and no change in their glucose-lowering treatment within the previous three months. The participants were recruited from 9th December 2015 until 31st October 2017 and were followed up for 12 months or until premature discontinuation (study dropouts, withdrawal of informed consent, or death). Data were collected at baseline, 3, 6, and 12 months.

2.3.2 Control group

The control group included a selection of patients from centres that had not previously participated in the study (i.e., as intervention or sham control groups) and met the same selection criteria as those in the intervention group. These patients received routine clinical care at the discretion of their family doctor and nurse teams according to the current Catalan Health Institute (CHI) protocol.¹⁶ According to this guideline, visits are recommended every 3-4 months to monitor lifestyle measures, assess pharmacological treatment, and address other relevant aspects such as weight, blood pressure, or self-monitoring measures. Furthermore, the guideline advises measuring HbA1c levels at least every 6 months and increasing the frequency of follow-up visits and HbA1c tests for patients who are not achieving optimal control.¹⁶

Data were extracted from the SIDIAP (Information System for Research in Primary Care) population-wide primary care database.¹⁷ This database includes data from 328 primary care centres managed by the CHI in Catalonia and contains pseudo-anonymized records where personal identifiers such as names or social security numbers have been removed to ensure individuals cannot be identified.¹⁷ The database spans over 8 million people since 2006 and is

representative of the general population living in Catalonia in terms of age, sex, and geographic distribution.¹⁸ Patient records from the SIDIAP database were extracted from 9th December 2015 and 31st October 2017, thus aligning with the entry date of the first patient in the intervention group and the enrolment completion date of the last patient in the intervention group. Patients were followed for 12 months and data was collected at baseline, 3, 6, and 12 months of follow-up.

2.4 Primary and secondary outcome measures

The primary outcome of the study was the mean reduction in HbA1c levels between baseline and the end of the study (12 months). Secondary clinical outcomes included the percentage of patients achieving HbA1c goals <7% and <8% (53 and 64 mmol/mol, respectively) at the end of the follow-up period. We also examined between-group differences in treatment intensification (defined as regimen change or addition of a new antidiabetic drug) and within-group and between-group differences in the number and types of glucose-lowering regimens prescribed throughout the study.

2.5 Statistical analysis

2.5.1 Sample size

To achieve a bilateral contrast with an alpha risk of 0.05 and a desired beta risk of less than 0.2, our sample size calculation required the inclusion of 72 patients per primary healthcare centre in each intervention and control group, thus a total of 648 study subjects. This sample size was determined to detect a difference of 1% or greater in HbA1c between the two groups, assuming a common standard deviation of 1.46 and an anticipated loss rate to follow-up of 20%.

2.5.2 Propensity score matching and statistical analyses

A 1:3 propensity score matching (PSM) technique was performed to achieve well-balanced comparable groups at baseline. Each randomly selected patient was sequentially matched to the nearest randomly selected control individual in terms of the propensity score with a prespecified allowable difference (caliper) equal to 0.01. Furthermore, the matching process followed a "no replacement" approach where each matched subject was included in only one matched set to avoid duplication. A standardised mean difference (SMD) lower than 0.2 (Cohen's small effect) for a given measure was considered an acceptable threshold for balance between the groups.¹⁹ The 1:3 PSM technique was implemented for both the intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) populations. The ITT population encompassed all patients who received the intervention, irrespective of any

8

subsequent treatment withdrawal or protocol deviations, and had at least one follow-up visit with recorded HbA1c levels. The PP population consisted of patients in the ITT population who were without any significant protocol violations or study discontinuations, and who had available HbA1c data from the final visit.

Covariates included in the PSM were sociodemographic variables (age, sex, and geographic area), diabetes duration, and baseline laboratory parameters, namely HbA1c, lipid profile (including total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol [HDL-c], low-density lipoprotein cholesterol [LDL-c], non-HDL cholesterol, and triglycerides levels), and systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) values.

The patients' characteristics for each group were summarised through descriptive statistics, with categorical variables expressed as frequencies or percentages, and continuous data as mean and standard deviation (SD) or median (interquartile range) according to the distribution. The magnitude of the HbA1c change was defined as the difference between the HbA1c level at a particular time point and was compared between groups by a two-tailed paired t-test. The trend of mean HbA1c over time for each group was estimated using a linear mixed model (LMM) with the robust standard error option. The model incorporated a group-by-visit interaction term and a random intercept. Missing values were not imputed, as the LMM approach provides a suitable alternative for handling missing data without requiring imputation.²⁰ The estimated mean HbA1c values and the difference between groups for each time point between groups were obtained from the fitted model. The difference in the estimated mean HbA1c values between groups at 12 months was obtained from the fitted model accounting for the matching cluster effect. The percentage of patients who achieved an HbA1c <7% (<53 mmol/mol) or <8% (<64 mmol/mol) at each time point (as a categorical variable), as well as the number and type of regimen medications were compared to baseline within and between groups by a Chi-square test. In the case of missing data, the participant was excluded, resulting in different numbers being analysed for some secondary outcome variables and medications. All analyses were performed in the ITT and PP populations. All analyses were conducted using the statistical package R (version 3.6.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Statistical significance was considered at $P < 0.05$, two-tailed.

3. Results

The study flow diagram is shown in **Supplementary Figure 1**. The unmatched analytic cohort consisted of 225 subjects in the Intervention group and 1,430 subjects selected as the usual care control group from the SIDIAP database. Before matching, the two cohorts differed in several baseline characteristics (e.g., diabetes duration, lipid profile, and sex; **Supplementary Figure 2**). The 1:3 PSM created an analytic cohort with well-balanced demographic and clinical characteristics between the 225 subjects in the intervention and 675 patients in the usual care group in the ITT population (**Table 1**) and 123 and 369 patients in the intervention and usual care group, respectively, in the PP population (**Supplementary Figure 1**). However, there were significant differences between the groups for other variables were not included as covariates in the PSM technique, including the presence of some comorbidities, concomitant treatments, and the average number of glucose-lowering therapies. Specifically, patients in the intervention group were prescribed a greater number of concomitant treatments and glucose-lowering therapies (1.8 antidiabetics [SD=0.9] vs 0.96 [SD=0.8]; $P<0.001$). Additionally, cerebrovascular disease and microvascular diabetes-related complications, such as retinopathy and nephropathy, were more prevalent among patients in the intervention group ($P<0.001$).

The overall participants' mean age was 59.3 (SD=10.2) years at inclusion, and 56.8% were male (**Table 1**). The mean duration of diabetes was 10.3 years (SD=6.1). The mean baseline HbA1c level was not significantly different between the intervention (10.2%, SD=1.2; 88.4 mmol/mol, SD=12.5) and the usual care group (10.4%, SD=1.3; 89.4 mmol/mol, SD=13.5) (**Table 1**).

3.1 HbA1c reduction from baseline

In both the intervention and usual care group, the observed difference in HbA1c levels at each time point was statistically significant compared to baseline (**Figure 1 A**). At the end of the study, the reduction in HbA1c levels was significantly greater in the intervention group (-1.88% [-1.6, 2.1] vs -1.35 [-1.1, 1.6] $P<0.001$; **Figure 1A**) compared to the usual care group.

The linear mixed-effect regression model showed that the intervention had a significant effect (estimate=-0.58% CI=-0.41, -0.75; $P<0.001$) in the improvement in HbA1c compared with usual care, which was partly explained by the visits (**Supplementary Table 1**). Moreover, the LMM showed that the maximal estimated HbA1c decrement occurred in both groups in the first 3 months

(**Figure 1B**). However, whereas levels continued decreasing at approximately constant levels for up to 12 months in the intervention group, they increased progressively for the subsequent 9 months in the usual care group. In the post-hoc pairwise comparison tests based on the LMM model, the estimated mean HbA1c values were significantly lower in the intervention group than in the usual care group only at the 12 months visit (8.34% [8.1-8.6] vs 8.96% [8.7-9.2]; difference=-0.62 [-0.9, -0.4]; $P<0.001$; **Figure 1B**). Moreover, when correcting for the matching cluster effect, the mean estimated HbA1c reduction was influenced by the HbA1c value at baseline (estimate= 0.24, 0.07-0.42, $P=0.008$). The baseline-adjusted estimated HbA1c level in the intervention group was still significantly lower than that in the usual care group at 12 months (8.33% [8.1-8.6] vs 8.99% [8.7-9.2]), with a mean difference between groups of -0.66 (-0.37, -0.95; $P<0.001$; **Figure 1B**).

Similar results were obtained in the per-protocol (PP) population, consisting of 123 patients in the intervention group matched with 369 patients in the usual care group. However, the estimated HbA1c values in this population were predicted by the intervention and explained by the visits at 6 and 12 months (**Supplementary Table 2** and **Supplementary Figure 3**). At the end of the study, the mean baseline-adjusted HbA1c value was 8.06 (7.8-8.3) in the intervention group, while it was still above 9% in the usual care group (9.02 [8.8-9.2]), with a mean difference of -0.95% (-0.7, -1.3).

In general, more patients in the intervention group participated in the follow-up control visits than those in the usual care group, a difference that was statistically significant at the final visit at 12 months (77.3% vs 56.1%; $P<0.001$).

3.2 Change in HbA1c levels by category and target achievement

Despite HbA1c levels $\geq 10\%$ at baseline in the two groups, there was a shift toward the lower HbA1c categories in the intervention group, whereas this trend was exactly the opposite in the usual care group (**Figure 2A**). In the PP population, the observed pattern was the same, with more patients in the lower HbA1c categories at the end of the study in the intervention group than in the usual care group (**Supplementary Figure 3**).

The proportion of patients achieving the HbA1c $<7\%$ goal at the end of the study was significantly higher in the intervention group compared to the usual care group (15.5% vs 5.3%; $P<0.001$; **Figure 2B**). When analysed separately, this difference remained significant regardless of sex ($P=0.03$ in males and $P=0.001$ in females) and age ($P=0.007$ and $P=0.009$ in those <65 years and

≥65 years, respectively). The less stringent target HbA1c <8% was also achieved by more patients in the intervention group (29.3% vs 13.5% in the usual care group; $P<0.001$; **Figure 2C**). The results were comparable to those observed in the PP population (**Supplementary Figure 4**).

3.2 Intensification and antidiabetic therapy evolution during the study

Throughout the study, more patients in the intervention group intensified their glucose-lowering medication than in the usual care group (overall 72.3% vs 47.7%; $P<0.001$). In the intervention group, therapy intensification mainly took place during the first three months (42.4% of patients) and gradually decreased (14.9% between 6 and 12 months; **Supplementary Figure 5**). Conversely, intensification was low at three months and progressively increased in the usual care group, with the highest proportion of treatment intensifications observed at the end of the study (11.7% and 27.8% at 3 and 12 months, respectively). This trend (toward earlier intensification in the intervention group) was observed for almost all prescribed therapeutic classes (**Supplementary Figure 6**). In the intervention group, insulin, sulphonylureas, and SGLT2i were the most frequently prescribed drugs, whereas metformin and insulin were the most used in the usual care group. Finally, these results were comparable in the PP population (**Supplementary Figure 5** and **Supplementary Figure 7**).

Despite comparable HbA1c levels between groups at inclusion, more patients in the intervention group took >2 antidiabetic drugs at baseline than those in the usual care group, who were mainly treated without pharmacotherapy (only lifestyle measures) or monotherapy ($P<0.001$; **Table 1** and **Figure 3A**). The results observed in the PP population were aligned with those in the ITT population (**Supplementary Figure 8**).

The distribution of the different therapeutic regimens throughout the study is shown in **Supplementary Figure 9**, and the differences between baseline and the end of the investigation within and between groups are in **Figure 3B**. These results were aligned with those observed in the PP population (**Supplementary Figure 8** and **Supplementary Figure 10**).

4. Discussion

In the present study, we compared the outcomes of people who had implementation of a multi-component quality intervention strategy in poorly controlled T2D and compared it to usual care

patients in a primary care setting. The intervention included a patient-centred component to promote disease control and a diabetes-focused visit to address the clinician-level barriers leading to therapeutic inertia, which is the key driver of poor glycaemic control.^{3,21-23}

In both groups, the majority of the HbA1c decrease took place during the first 3 months of the study, which is in line with clinically important changes in HbA1c occurring within 4-8 weeks after a change in diabetes medication.²⁴ A similar decrease in HbA1c was observed in the control group, despite the significantly greater therapy intensification in the intervention group; this could possibly be explained by the observed increase in the proportion of patients on insulin alone and potential insulin dose escalations, which were not accounted for as therapy intensification in this study. However, intervention patients showed ongoing HbA1c improvement throughout the study, whereas those in usual care experienced a gradual deterioration in glycaemic control in the subsequent 9 months. The fact that statistically significant differences between the groups did not become evident until the study's end supports the notion that the intervention should be delivered over a long period (>6 months). A recent meta-analysis on the effectiveness of the CCM in T2D in primary care reported that, although the reduction in HbA1c is significant compared with usual care in studies <12 months, those 12 months and longer suggest sustainability of the improvement.⁸

The explanation for patients in the usual group experiencing a progressive increase in their HbA1c levels after the drop in the initial phase might be attributed to low medication adherence, loss of patient compliance with appointments, and therapeutic inertia. Indeed, the mixed-effect linear model showed that the HbA1c improvement was predicted by the intervention and part of the group effect was explained by the visits. Firstly, the last visit at 12 months was attended by more than two-thirds of patients in the intervention group but only approximately half of those in the usual care group. It is possible that intervention patients felt more motivated to attend scheduled visits simply because they were participating in a study (Hawthorne effect). However, it could also be related to an improved care team relationship and increased comprehension and interpretation of the disease-related information given.²⁵ Previous studies have shown that patients who miss >30% of appointments tend to have poorer glycaemic control, less daily self-monitoring of blood glucose, and poorer medication adherence than those with adherent behaviour.^{26,27} Furthermore, non-attendance compromises continuity of care and leads to missing the opportunity to have the glucose-lowering medication intensified.²⁶ Additionally, drug therapy was more frequently intensified in the

intervention group than in the usual care group at all time points (72.3% vs 47.7%), with almost half of them increasing glucose-lowering therapy during the first 3 months of the study. Conversely, therapeutic inertia was evident in the usual care group, where intensifications occurred toward the end of the study. While we acknowledge the possibility that we may have underestimated the extent of therapeutic intensification within this group, as we did not consider dose escalation as an indicator of therapy intensification, our results are consistent with a recent study conducted in another Spanish region, where therapeutic inertia was reported in 41.3% of uncontrolled T2DM patients in primary care.²⁸ They also align with a study by Mata-Cases et al., showing that the median time for treatment intensification in patients with HbA1c levels above 10% was 10.1 months.²⁹

Few studies have assessed the effect of complex health interventions on medication usage in patients with uncontrolled T2D, generally reporting an increase in the prescription of oral antidiabetic medications and the initiation of insulin.⁵ In our study, the use of combination therapies increased significantly with respect to baseline only in the intervention group, where most patients were treated with more than two NIADs at the end of the follow-up. In contrast, most patients in the usual care group did not receive any pharmacotherapy or were solely on monotherapy. Based on the significantly greater rates of treatment intensification and enhanced adherent behaviour among patients in the intervention group, it is unsurprising that more patients in this cohort achieved <7% or <8% goals compared with the usual care group. Details about the percentage of patients achieving different HbA1c targets are rarely reported by studies assessing QI interventions or CCMs,^{5,8} but an increased proportion of those reaching the pre-set target compared to usual care has been described in single interventions and a CCM implementing four elements.³⁰⁻³⁶

The major strength of the present study is the assessment of the intervention group from a controlled trial against a real-world group managed as per standard of care in the same health areas where the intervention took place, providing a robust comparison between groups. However, we cannot disregard potential variations in resources and quality of services routinely offered to patients between control and intervention health centres. These differences in terms of the overall dedication of the medical staff, disease management, and delivery of care could introduce biases which might have influenced the study results. Several additional limitations need to be considered when interpreting the findings of the study. Firstly, we used a PSM technique to create comparable

intervention and control groups, and we controlled for the patient's reference area and clinical parameters. However, the PSM technique did not incorporate baseline comorbidities and concomitant and antidiabetic treatment as covariates. These variables were also not considered potential confounders in the linear mixed model. This may have led to residual confounding because patients in the intervention group were prescribed a greater number of glucose-lowering therapies than those in the control group, for instance. Of note, the international observational GOAL study, which evaluated T2DM patients with poor glycaemic control (mean HbA1c 9.8%; 83 mmol/mol) necessitating therapy intensification despite the use of antidiabetics and also insulin, found that combination therapy with more than two OADs (versus none) and the use of insulin were predictors of poor achievement of target HbA1c levels.³⁷ In our study, a larger percentage of patients in the intervention group were prescribed more than two antidiabetic medications (including insulin), and therefore this group may have been expected to have a higher likelihood of experiencing a suboptimal treatment response than those receiving standard of care. Secondly, we assessed a complex intervention with multiple components, and it is therefore not possible to determine with certainty which components contributed the most to HbA1c improvement. Moreover, the intervention did not include specific intensification measures in the most socioeconomically disadvantaged people (e.g., frail, older, or disabled) through home visits by the nurse/physician primary care team, known to improve glycaemic control in diabetes management.³⁸ Thirdly, we defined therapy intensification as the change to or addition of another antidiabetic drug, not the dose increase or the switch to another drug of the same therapeutic class. Additionally, detailed sociodemographic information that could drive poor glycaemic control (e.g., unemployment, low level of education, income, or social class) was not available. Moreover, it was not possible to evaluate medication adherence in the usual care group, which is a well-known detrimental patient factor in achieving optimal health outcomes.³⁹

In conclusion, the results provide evidence that an intervention focused on promoting treatment intensification by PCPs and improving the patient's self-management was feasible and effective in improving glycaemic control in poorly controlled T2D patients. Therapy intensification was more frequent and occurred earlier in intervention patients, whose HbA1c improvement was maintained throughout the study. However, significant differences in HbA1c reduction between groups were only observed toward the end of the study, suggesting that the intervention should be delivered in

the long term to sustain the beneficial effect. This is fundamental in the context of T2D because it is a chronic condition requiring close monitoring and tailored management.

Acknowledgements

We thank healthcare professionals from Institut Català de la Salut (Catalan Healthcare Institute) and Ramon Puig-Treserra for statistical support. Kamlesh Khunti is supported by the National Institute for Health Research (NIHR) Applied Research Collaboration East Midlands (ARC EM) and the NIHR Leicester Biomedical Research Centre (BRC). We thank Amanda Prowse for her editorial support of this manuscript.

Contribution of each author to the paper

A.M, J.F.-N, M.M-C, D.M, and B.V, conceived the research and participated in its design. M.G. wrote the initial draft of the manuscript, which J.F.-N, M.M-C, D.M, A.B, E.R, B.V, A.M and K.K edited. All authors approved the final manuscript.

Conflict of Interest

M.M.-C. has received advisory and or speaking fees from Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi. J. F.-N. has received advisory and or speaking fees from Astra-Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. D.M. has received advisory and/or speaking fees from AB Biotics, Amgen, Ammirall, Ferrer, Gilead, Menarini, MSD, Novo Nordisk and Sanofi. KK has acted as a consultant, speaker or received grants for investigator-initiated studies for Astra Zeneca, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Lilly and Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Bayer, Berlin-Chemie AG / Menarini Group, Janssen, and Napp. A.M, M.G, A.B., E.R. and B.V. have no conflict of interest to declare.

Funding

This study was partially funded by an unrestricted grant from Sanofi-Aventis (4R14/047-1) and intramural support from Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol). This research was supported by CIBER-Consortio Centro de Investigación Biomédica en Red-

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

(CB15/00071), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación and Unión Europea – European Regional Development Fund. The funding sources were not involved in the study design, data collection and interpretation, or the decision to write and submit the manuscript.

Ethics approvals

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. The Ethics Committee of IDIAP Jordi Gol, Institute of Research in Primary Health Care approved the study protocol. Trial registration number: P14/129. All the participants signed a written informed consent form before entering the study.

Data sharing statement

The confidentiality of the data captured in the database does not allow the sharing of raw data. Statistical codes are available upon request from the corresponding authors (J.F.-N or D.M).

REFERENCES

1. International Diabetes Federation (IDF).

IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
Accessed 10 May 2023.

2. Martin S, Schramm W, Schneider B, et al. 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.

3. Blonde L, Aschner P, Bailey C, et al. Gaps and barriers in the control of blood glucose in people with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2017;14:172-183.

4. Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:137-148.

5. Murphy ME, Byrne M, Galvin R, Boland F, Fahey T, Smith SM. Improving risk factor management for patients with poorly controlled type 2 diabetes: a systematic review of healthcare interventions in primary care and community settings. *BMJ Open*. 2017;7:e015135.

6. Powell RE, Zaccardi F, Beebe C, et al. Strategies for overcoming therapeutic inertia in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:2137-2154.

7. American Diabetes Association (ADA). American Diabetes Association Professional Practice, C. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45:S8-S16.

8. Goh LH, Siah CJR, Tam WWS, Tai ES, Young DY. Effectiveness of the chronic care model for adults with type 2 diabetes in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2022;11:273.

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

9. Baptista DR, Wiens A, Pontarolo R, Regis L, Reis WCT, Correr CJ. The chronic care model for type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:7.

10. Seitz P, Rosemann T, Gensichen J, Huber CA. Interventions in primary care to improve cardiovascular risk factors and glycated haemoglobin (HbA1c) levels in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:479-489.

11. Seidu S, Walker NS, Bodicoat DH, Davies MJ, Khunti K. A systematic review of interventions targeting primary care or community based professionals on cardio-metabolic risk factor control in people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;113:1-13.

12. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2252-2261.

13. Bongaerts BW, Müssig K, Wens J, et al. Effectiveness of chronic care models for the management of type 2 diabetes mellitus in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e013076.

14. Mollo A, Berenguera A, Rubinat E, et al. INTEGRA study protocol: primary care intervention in type 2 diabetes patients with poor glycaemic control. *BMC Fam Pract*. 2019;20:25.

15. Molló À, Vlachó B, Gratacòs M, et al. Impact of a multicomponent healthcare intervention on glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: The INTEGRA study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25:1045-1055.

16. Mata-Cases M, Cos-Claramunt FX, Morros R, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. Guies de pràctica clínica i material docent (nº 15). Second edition. Barcelona. Institut català de la Salut. Available from: <http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=213>. Accessed October 2021. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2013

17. Bolibar B, Fina Aviles F, Morros R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:617-621.
18. Recalde M, Rodríguez C, Burn E, et al. Data Resource Profile: The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP). *Int J Epidemiol*. 2022;51:e324-e336.
19. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd edn. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
20. Krueger C, Tian L. A comparison of the general linear mixed model and repeated measures ANOVA using a dataset with multiple missing data points. *Biol Res Nurs*. 2004;6:151-157.
21. Andreozzi F, Candido R, Corrao S, et al. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:52.
22. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819844694.
23. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:427-437.
24. Hirst JA, Stevens RJ, Farmer AJ. Changes in HbA1c level over a 12-week follow-up in patients with type 2 diabetes following a medication change. *PLoS ONE*. 2014;9:e92458.
25. Hood KK, Hilliard M, Piatt G, levers-Landis CE. Effective strategies for encouraging behavior change in people with diabetes. *Diabetes Manag (Lond)*. 2015;5:499-510.

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

26. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, et al. Patient adherence improves glycemic control. *Diabetes Educ.* 2005;31:240-250.

27. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Missed appointments and poor glycemic control: an opportunity to identify high-risk diabetic patients. *Med Care.* 2004;42:110-115.

28. Hidalgo Rodríguez A, Martín Enguix D, Aguirre Rodríguez JC, Sánchez Cambroner M. Role of therapeutic inertia in glycemic control according to individualized objectives in a cohort of patients with type 2 diabetes. Results from CONCARDIA2. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed).* 2022;69:458-465.

29. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:103-112.

30. Lee A, Siu CF, Leung KT, Lau LC, Chan CC, Wong KK. General practice and social service partnership for better clinical outcomes, patient self efficacy and lifestyle behaviours of diabetic care: randomised control trial of a chronic care model. *Postgrad Med J.* 2011;87:688-693.

31. Heisler M, Vijan S, Makki F, Piette JD. Diabetes Control With Reciprocal Peer Support Versus Nurse Care Management. *Ann Intern Med.* 2010;153:507-515.

32. Taylor CB, Miller NH, Reilly KR, et al. Evaluation of a Nurse-Care Management System to Improve Outcomes in Patients With Complicated Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:1058-1063.

33. Group TCM-CTDS. Closing the Gap: Effect of Diabetes Case Management on Glycemic Control Among Low-Income Ethnic Minority Populations: The California Medi-Cal Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2004;27:95-103.

34. Thom DH, Ghorob A, Hessler D, Vore DD, Chen E, Bodenheimer TA. Impact of Peer Health Coaching on Glycemic Control in Low-Income Patients With Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *The Annals of Family Medicine*. 2013;11:137-144.
35. Kim MT, Han H-R, Song H-J, et al. A Community-Based, Culturally Tailored Behavioral Intervention for Korean Americans With Type 2 Diabetes. *The Diabetes Educator*. 2009;35:986-994.
36. Ramli AS, Selvarajah S, Daud MH, et al. Effectiveness of the EMPOWER-PAR Intervention in Improving Clinical Outcomes of Type 2 Diabetes Mellitus in Primary Care: A Pragmatic Cluster Randomised Controlled Trial. *BMC Fam Pract*. 2016;17:157.
37. Al Mansari A, Obeid Y, Islam N, et al. GOAL study: clinical and non-clinical predictive factors for achieving glycemic control in people with type 2 diabetes in real clinical practice. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6:e000519.
38. Han L, Ma Y, Wei S, et al. Are home visits an effective method for diabetes management? A quantitative systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2017;8:701-708.
39. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. 2002;40:794-811.

Figure legends

Figure 1. A) Observed magnitude of the glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) decrement at different intervals during the 1-year study period compared with baseline in the intervention and usual care group. B) Estimated HbA1c levels (mean, confidence interval) over 12 months based on the linear mixed-effect model in the intervention and usual care group.

*Footnote: *P<0.001*

Figure 2. A) Percentage of patients in each glycosylated haemoglobin (HbA1c) category at different time intervals during the 1-year study period in the intervention and usual care group. B) Proportion of patients achieving the HbA1c <7% goal. C) Proportion of patients achieving the HbA1c <8% goal.

Figure 3. A) Evolution and comparison between groups of the proportion of patients not receiving pharmacotherapy or on different numbers of glucose-lowering drugs during the study. B) Comparison of the proportion of patients on different therapeutic regimens within groups and between groups at baseline and the end of the study (12 months).

*Footnote: **P<0.01; ***P<0.001. GLP1Ra, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; INS, insulin; NIAD, non-injectable antidiabetic drug; ns, non-statistically significant*

Table 1. Baseline characteristics of the study groups.

Characteristic	All population N= 900	Intervention N=225	Usual care N=675	P-value
Socio-demographic variables				
Age, mean, (SD) years	59.3 (10.2)	59.63 (10.8)	59.15 (10.0)	0.546
Sex (male), n (%)	511 (56.8)	123 (54.7)	388 (57.5)	0.509
Smoking status, n (%)				0.051
Current Smoker	163 (18.1)	37 (16.4)	126 (18.7)	
Ex-smoker	257 (28.6)	69 (30.7)	188 (27.9)	
Non-smoker	460 (51.1)	119 (52.9)	341 (50.5)	
Clinical variables, mean (SD)				
HbA1c (%)	10.3 (1.3)	10.2 (1.2)	10.4 (1.3)	0.2944
HbA1c (mmol/mol)	89.1 (13.3)	88.4 (12.5)	89.4 (13.5)	0.4208
Diabetes duration (years)	10.3 (6.1)	10.66 (6.8)	10.17 (5.8)	0.297
BMI (kg/m ²)	30.8 (5.0)	30.8 (5.1)	30.9 (5.0)	0.869
SBP (mm Hg)	139.6 (17.3)	139.2 (17.1)	139.7 (17.4)	0.714
DBP (mm Hg)	79.4 (10.3)	78.8 (9.8)	79.8 (10.5)	0.256
Comorbidities and diabetes-related complications, n (%)				
Hypertension	557 (61.9)	147 (65.3)	410 (60.7)	0.064
Dyslipidaemia	505 (56.1)	127 (56.4)	378 (56.0)	0.969
Heart failure	22 (2.4)	6 (2.7)	16 (2.4)	0.978

1

Ischaemic heart disease	78 (8.7)	17 (7.6)	61 (9.0)	0.972
Cerebrovascular disease	14 (1.6)	2 (0.6)	12 (5.3)	<0.001
Diabetic retinopathy	139 (15.4)	7 (3.1)	132 (19.6)	<0.001
Diabetic nephropathy	268 (29.8)	115 (51.1)	153 (22.7)	<0.001
Prior medication use, n (%)				
Antihypertensives, n (%)	250 (27.8)	158 (70.2)	92 (13.6)	<0.001
Lipid-lowering drugs, n (%)	221 (24.6)	135 (60.0)	86 (12.7)	<0.001
Glucose-lowering therapies	N=637	N=225	N=412	
Number, mean (SD)	1.26 (0.9)	1.8 (0.9)	0.96 (0.8)	<0.001
Number, n (%)				
No pharmacotherapy	137 (21.5)	14 (6.2)	123 (29.8)	<0.001
Monotherapy	267 (41.9)	65 (28.9)	202 (49.0)	<0.001
2 drugs	172 (27.0)	102 (45.3)	70 (17.0)	<0.001
3 drugs	53 (8.3)	39 (17.3)	14 (3.4)	<0.001
≥3 drugs	8 (1.3)	5 (2.2)	3 (0.7)	0.217
3 drugs plus insulin or GLP1RA	51 (8.0)	37 (16.4)	14 (3.4)	<0.001
Therapeutic class, n (%)				
NIAD	470 (73.8)	203 (90.2)	267 (64.8)	<0.001
NIAD + insulin	145 (22.8)	97 (43.1)	48 (11.6)	<0.001
Insulin alone	76 (5.1)	16 (7.1)	60 (14.6)	0.005

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; CVD, cardiovascular disease; HbA1c, glycated haemoglobin; HF, heart failure NIAD, noninsulin antidiabetic drug; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation

2

ONLINE-ONLY SUPPLEMENTARY MATERIALS

These supplemental materials have been provided by the authors to give the readers additional information about the study.

A Multicomponent Healthcare Intervention is Associated with Improved Glycemic Control in Subjects with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Compared to Routine Care: the INTEGRA Study

Àngels Molló, Bogdan Vlachó, Mònica Gratacòs, Manel Mata-Cases, Esther Rubinat, Anna Berenguera, Xavier Cos, Josep Franch-Nadal, Kamlesh Khunti, Dídac Mauricio, and the INTEGRA research group

Table of contents

Supplementary Figure 1. Study flow diagram for the intervention group and the SIDIAP control group.....	3
Supplementary Figure 2. The standardized mean difference after the propensity score matching technique between the intervention group and the SIDIAP control group for the ITT (upper panel) and PP (bottom panel) populations.	4
Supplementary Table 1. Coefficient and standard error of the linear mixed-effect model on the effect of the group and the visit on HbA1c between the intervention group and the usual care group in the ITT population considering the patient random effect.....	5
Supplementary Table 2. Coefficient and standard error of the linear mixed-effect model on the effect of the group and the visit on HbA1c between the intervention group and the usual care group in the PP population considering the patient random effect.	6
Supplementary Figure 3. Results in the Per Protocol population. A) Estimated magnitude of the glycated haemoglobin A1c (HbA1c) decrement at different intervals during the 1-year study period compared with baseline in the intervention and usual care group. B) Estimated HbA1c levels (mean, confidence interval) over 12 months based on the mixed-effect model in the intervention and usual care group.....	7
Supplementary Figure 4. Results in the Per Protocol population. A) Percentage of patients in each glycated haemoglobin (HbA1c) category at different time intervals during the 1-year study period in the intervention and usual care group. B) Proportion of patients achieving the HbA1c <7% goal. C) Proportion of patients achieving the HbA1c <8% goal.	8
Supplementary Figure 5. Proportion of patients who intensified their glucose-lowering therapy during the study. A) ITT population; B) PP population.	9
Supplementary Figure 6. Proportion of patients (ITT population) who intensified their glucose-lowering medication during the study by therapeutic class. A) oral antidiabetic drugs; B) injectable antidiabetic drugs.....	10

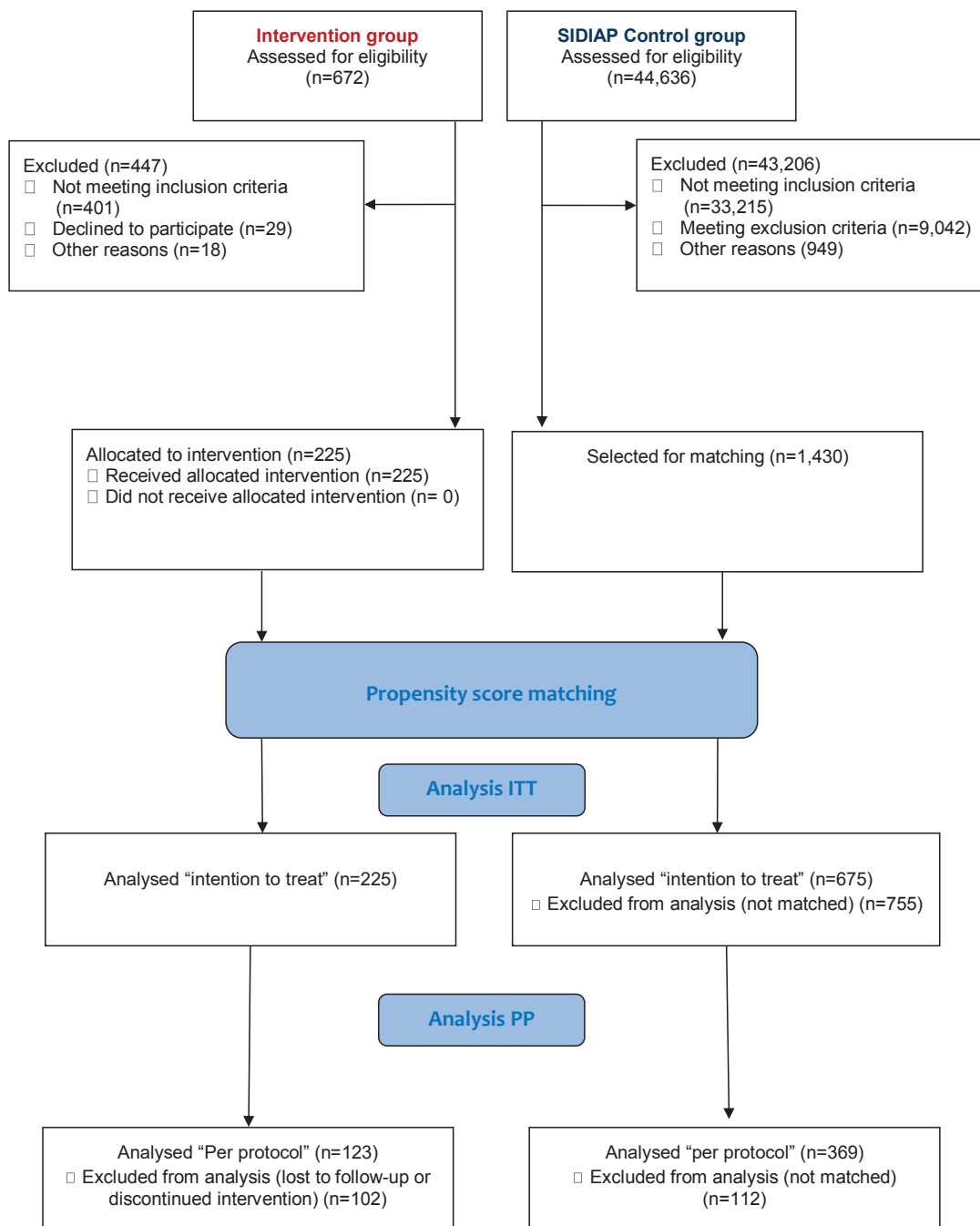
Supplementary Figure 7. Proportion of patients (PP population) who intensified their glucose-lowering medication during the study by therapeutic class. A) oral antidiabetic drugs; B) injectable antidiabetic drugs..... 11

Supplementary Figure 8. Results in the PP population. A) Evolution and comparison between groups of the proportion of patients on lifestyle measures or different numbers of drugs during the study. B) Comparison of the proportion of patients on different therapeutic regimens within groups and between baseline and the end of the study (12 months). 12

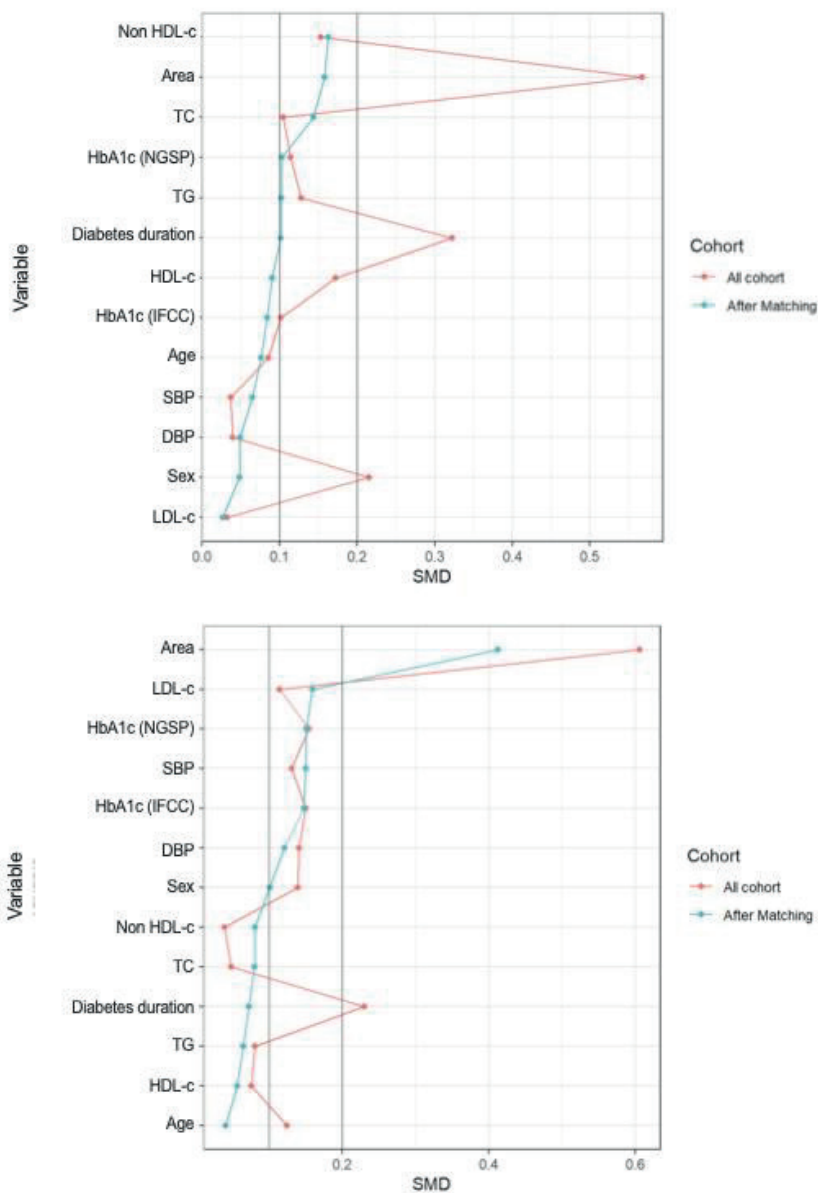
Supplementary Figure 9. Proportion of patients in different therapeutic regimens at each time point of the study by group (ITT population). 13

Supplementary Figure 10. Proportion of patients in different therapeutic regimens at each time point of the study by group (PP population). 14

Supplementary Figure 1. Study flow diagram for the intervention group and the SIDIAP control group.



Supplementary Figure 2. The standardized mean difference after the propensity score matching technique between the intervention group and the SIDIAP control group for the ITT (upper panel) and PP (bottom panel) populations.



DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated haemoglobin (NGSP or IFCC units); HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; SMD, standardized mean difference; TC, total cholesterol; TG, triglycerides.

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

Supplementary Table 1. Coefficient and standard error of the linear mixed-effect model on the effect of the group and the visit on HbA1c between the intervention group and the usual care group in the ITT population considering the patient random effect.

Predictors	HbA1c			HbA1c			HbA1c		
	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p
(Intercept)	9.60	9.50 – 9.70	<0.001	10.37	10.27 – 10.48	<0.001	10.35	10.25 – 10.46	<0.001
Intervention group [ref=Control]	-0.58	-0.75 – -0.41	<0.001	-0.20	-0.37 – -0.03	0.020	-0.11	-0.33 – 0.10	0.294
Study visit (3 months) [ref=V0]				-1.66	-1.81 – -1.51	<0.001	-1.81	-2.01 – -1.60	<0.001
Study visit (6 months) [ref=V0]				-1.70	-1.85 – -1.56	<0.001	-1.67	-1.86 – -1.49	<0.001
Study visit (12 months) [ref=V0]				-1.60	-1.74 – -1.46	<0.001	-1.39	-1.58 – -1.21	<0.001
Interactions									
Group : V3							0.21	-0.10 – 0.52	0.176
Group : V6							-0.10	-0.40 – 0.19	0.489
Group : V12							-0.50	-0.80 – -0.21	0.001
Random Effects									
σ^2	2.23			1.35			1.35		
Too	0.49 patient ID			0.69 patient ID			0.68 patient ID		
ICC	0.18			0.34			0.33		
N	900 patient ID			900 patient ID			900 patient ID		
Observations	2084			2084			2084		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.028 / 0.202			0.260 / 0.509			0.265 / 0.511		
AIC	7952.584			7242.131			7235.973		

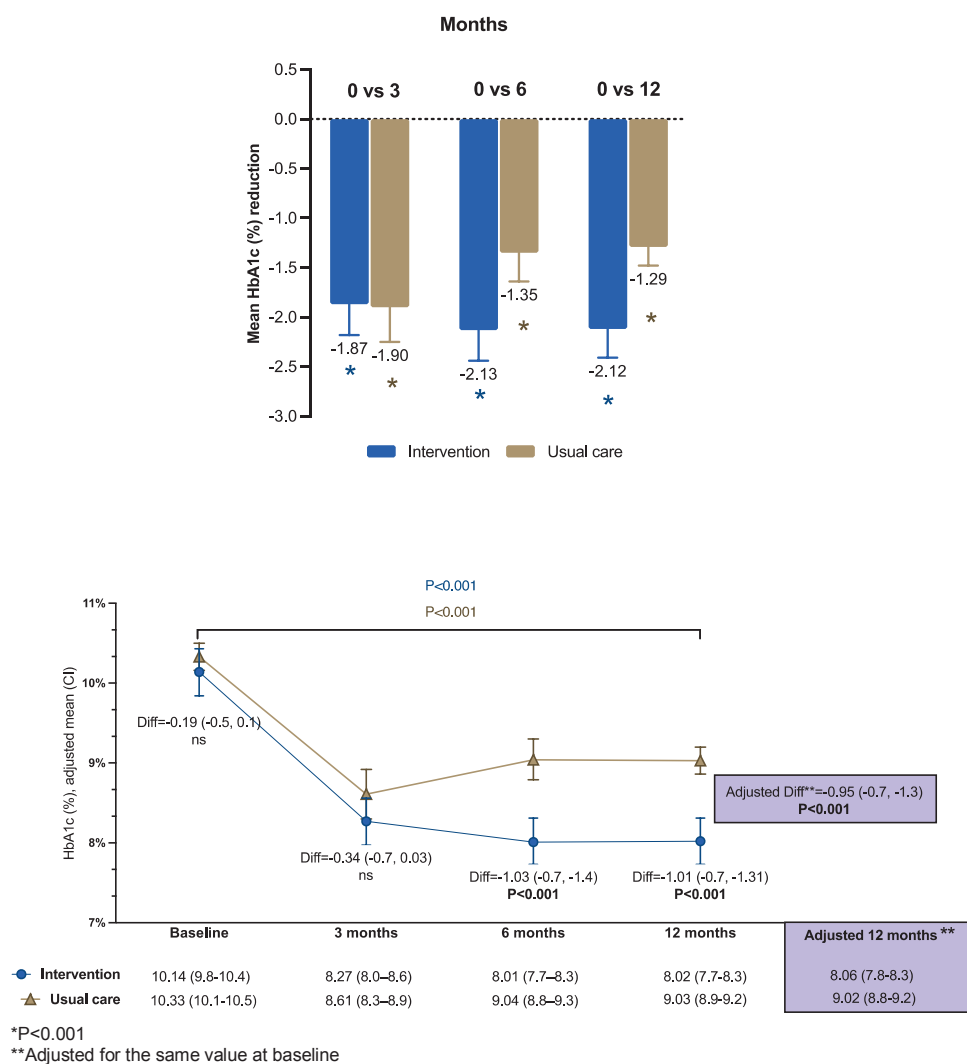
5

Supplementary Table 2. Coefficient and standard error of the linear mixed-effect model on the effect of the group and the visit on HbA1c between the intervention group and the usual care group in the PP population considering the patient random effect.

Predictors	HbA1c			HbA1c			HbA1c		
	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p
(Intercept)	9.48	9.36 – 9.60	<0.001	10.44	10.30 – 10.58	<0.001	10.33	10.18 – 10.47	<0.001
Intervention group [ref=Control]	-0.87	-1.09 – -0.65	<0.001	-0.65	-0.87 – -0.42	<0.001	-0.19	-0.49 – 0.11	0.213
Study visit (3 months) [ref=V0]				-1.64	-1.84 – -1.45	<0.001	-1.72	-1.99 – -1.44	<0.001
Study visit (6 months) [ref=V0]				-1.59	-1.77 – -1.41	<0.001	-1.28	-1.52 – -1.05	<0.001
Study visit (12 months) [ref=V0]				-1.50	-1.65 – -1.35	<0.001	-1.29	-1.46 – -1.13	<0.001
Interactions									
Group : V3							-0.15	-0.55 – 0.25	0.457
Group : V6							-0.84	-1.22 – -0.47	<0.001
Group : V12							-0.82	-1.15 – -0.49	<0.001
Random Effects									
σ^2	2.14			1.37			1.33		
Too	0.56 patient ID			0.79 patient ID			0.80 patient ID		
ICC	0.21			0.37			0.38		
N	492 patient ID			492 patient ID			492 patient ID		
Observations	1465			1465			1465		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.059 / 0.253			0.245 / 0.521			0.256 / 0.536		
AIC	5561.257			5125.922			5103.444		

6

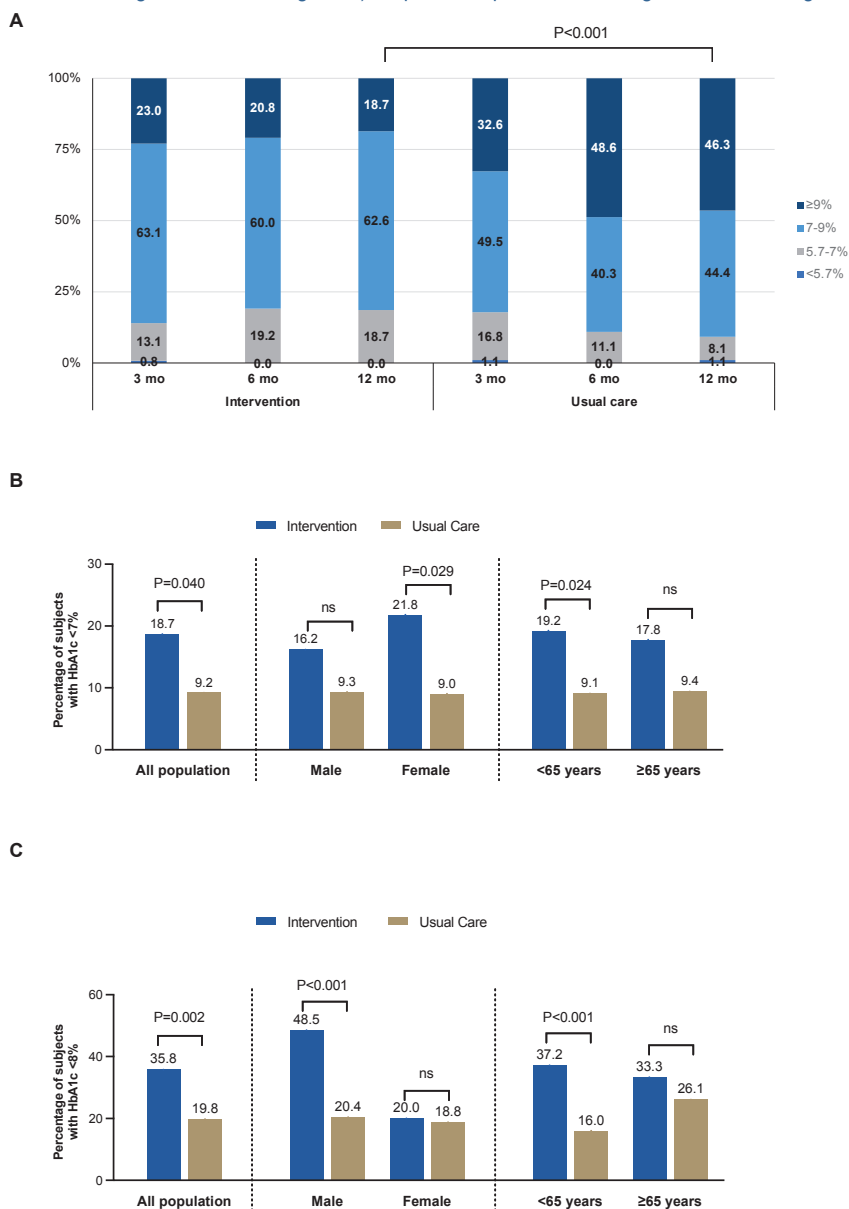
Supplementary Figure 3. Results in the Per Protocol population. A) Estimated magnitude of the glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) decrement at different intervals during the 1-year study period compared with baseline in the intervention and usual care group. B) Estimated HbA1c levels (mean, confidence interval) over 12 months based on the mixed-effect model in the intervention and usual care group.



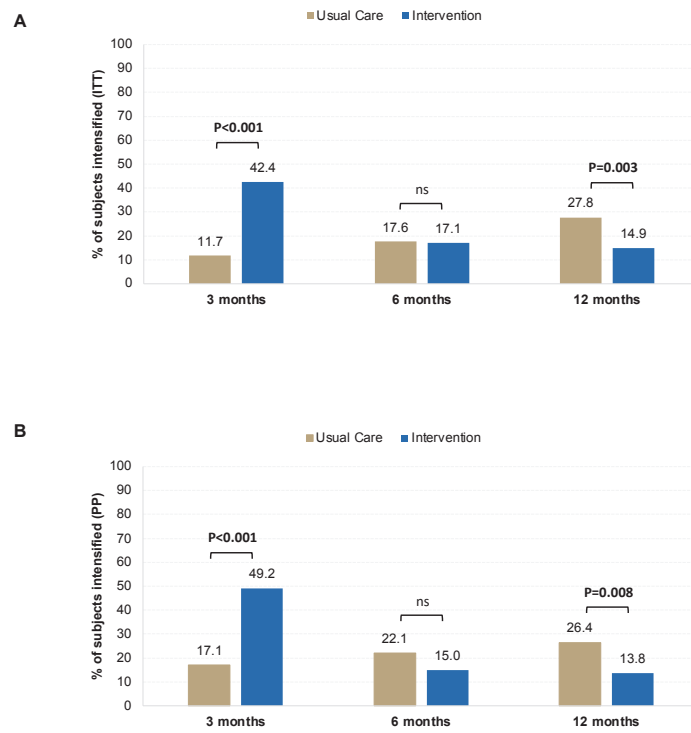
IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

Supplementary Figure 4. Results in the Per Protocol population. A) Percentage of patients in each glycated haemoglobin (HbA1c) category at different time intervals during the 1-year study period in the intervention and usual care group. B) Proportion of patients achieving the HbA1c <7% goal. C) Proportion of patients achieving the HbA1c <8% goal.



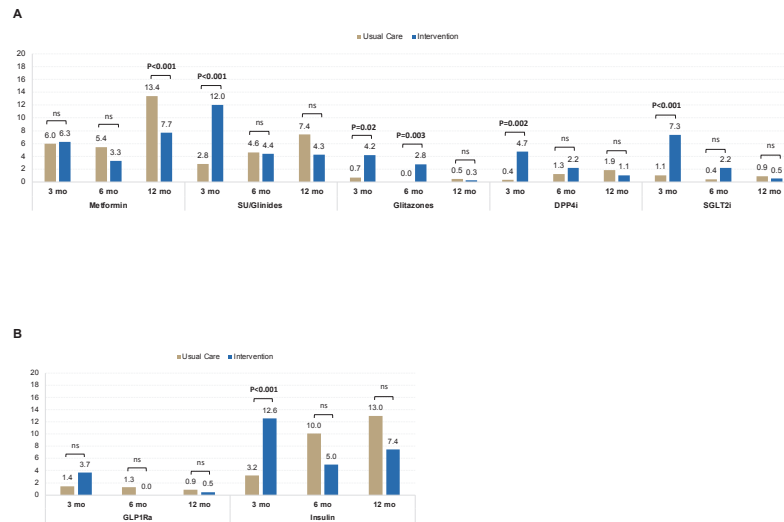
Supplementary Figure 5. Proportion of patients who intensified their glucose-lowering therapy during the study. A) ITT population; B) PP population.



IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

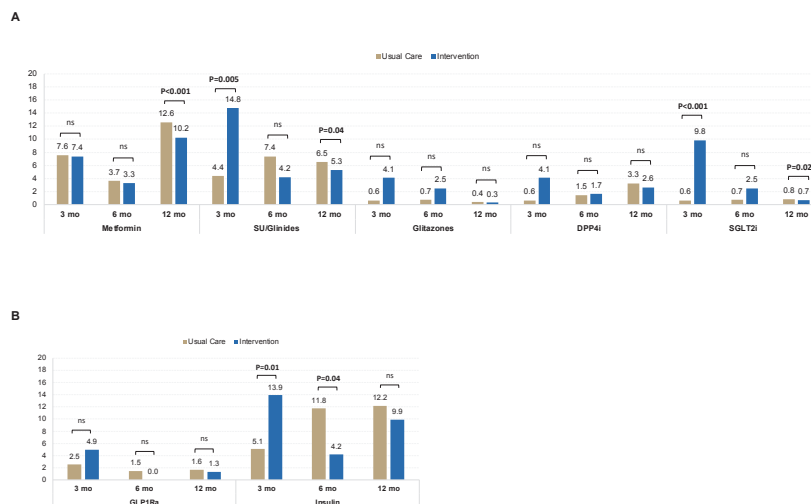
Supplementary Figure 6. Proportion of patients (ITT population) who intensified their glucose-lowering medication during the study by therapeutic class. A) oral antidiabetic drugs; B) injectable antidiabetic drugs.



DPP4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; GLP1Ra, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylureas.

10

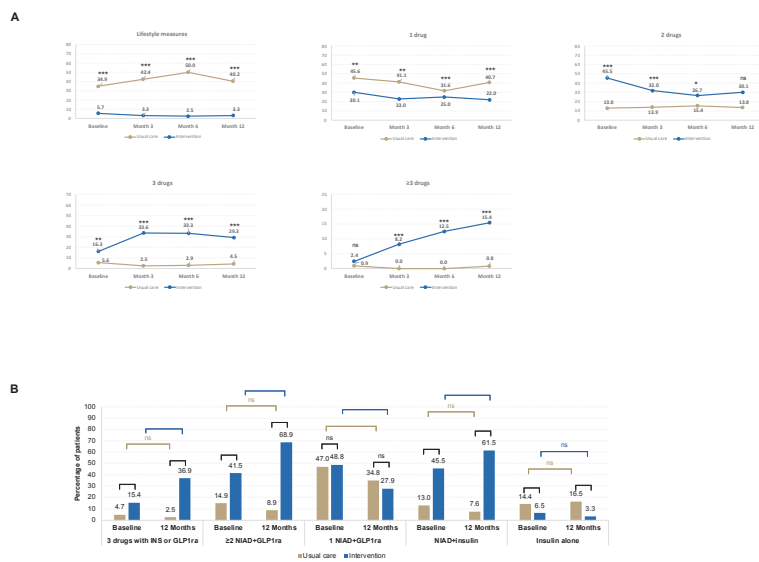
Supplementary Figure 7. Proportion of patients (PP population) who intensified their glucose-lowering medication during the study by therapeutic class. A) oral antidiabetic drugs; B) injectable antidiabetic drugs.



DPP4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; GLP1Ra, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylureas.

11

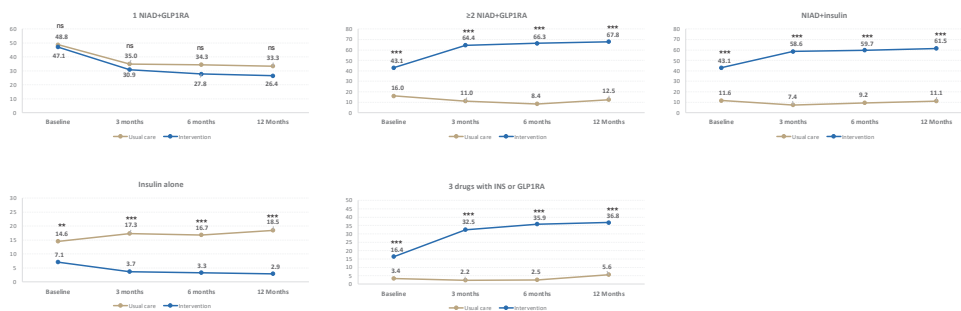
Supplementary Figure 8. Results in the PP population. A) Evolution and comparison between groups of the proportion of patients on lifestyle measures or different numbers of drugs during the study. B) Comparison of the proportion of patients on different therapeutic regimens within groups and between baseline and the end of the study (12 months).



*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001. GLP1Ra, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; NS, insulin; NIAD, non-injectable antidiabetic drug

12

Supplementary Figure 9. Proportion of patients in different therapeutic regimens at each time point of the study by group (ITT population).

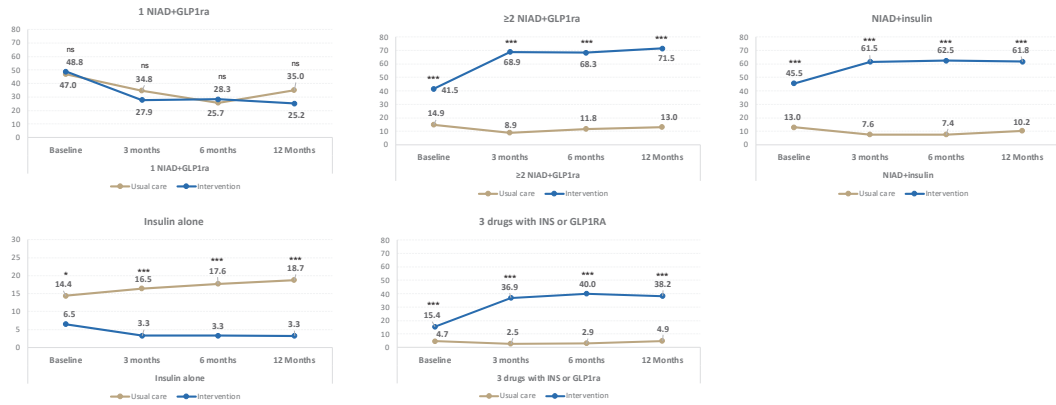


P<0.01 and *P<0.001 between groups.

13

**IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL
EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA**

Supplementary Figure 10. Proportion of patients in different therapeutic regimens at each time point of the study by group (PP population).



*P<0.05; **P<0.01 and ***P<0.001 between groups.

5.4. Article 4

Títol: Effectiveness of a multicomponent healthcare intervention on blood pressure and lipids among subjects with poorly controlled type 2 diabetes: findings from the INTEGRA study

Autors: Bogdan Vlacho , Àngels Molló, Mònica Gratacòs, Manel Mata-Cases, Esther Rubinat, Anna Berenguera, Francesc Xavier Cos, Josep Franch-Nadal, Dídac Mauricio, the INTEGRA research group

Revista: Primary Care Diabetes

Factor d'impacte: 2.9

Categoria: Endocrinology & Metabolism/ Primary Health Care

Quartil: Q2

DOI: 10.1016/j.pcd.2024.05.001

En aquest article, es descriuen les troballes en relació als objectius secundaris de l'estudi plantejats en aquesta tesi doctoral. Es va avaluar l'impacte de l'estratègia multicomponent proposada en l'estudi INTEGRA sobre el perfil lipídic i la pressió arterial en persones amb diabetis mellitus tipus 2 mal controlada.

Aquest assaig clínic pragmàtic no aleatoritzat i controlat es va dur a terme en 11 centres d'atenció primària. El grup intervenció que va incloure 225 persones amb DM2 va rebre una intervenció basada principalment en una consulta monogràfica amb l'objectiu de reduir la inèrcia terapèutica. El grup control (N=181) van rebre la resta d'intervencions excepte la consulta monogràfica.

Es van observar diferències en la reducció de la concentració de triglicèrids en la visita final en el grup intervenció (-14 ± 37.3 vs -2 ± 41.0), respectivament, $p=0.002$), però no es van trobar diferències entre els grups en altres components del perfil lipídic, o en el percentatge de persones que van assolir els objectius de control lipídic. Tampoc es van observar diferències significatives entre els grups en la reducció de la pressió arterial, el percentatge de pacients que van assolir les xifres de pressió arterial objectiu, o el tractament en la visita final de l'estudi.

Es conclou que la intervenció multicomponent proposada en l'estudi INTEGRA, amb l'objectiu de reduir la inèrcia terapèutica en el maneig de la glucèmia, no va demostrar beneficis clínics rellevants en millorar el perfil lipídic o la pressió arterial dels pacients amb mal control de la DM2.

Title: Effectiveness of a multicomponent healthcare intervention on blood pressure and lipids among subjects with poorly controlled type 2 diabetes: findings from the INTEGRA study

Bogdan Vlachó^{1,2+}, Àngels Molló¹⁺, Mònica Gratacòs¹, Manel Mata-Cases^{1,2}, Esther Rubinat^{2,3,4,5}, Anna Berenguera^{6,7,8}, Francesc Xavier Cos^{1,9}, Josep Franch-Nadal^{1*1,2}, Dídac Mauricio^{*1, 2,10,11}, the INTEGRA research group

¹DAP Cat group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain;

²CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Barcelona, Spain;

³Health Care Research Group (GRECS), Lleida Institute for Biomedical Research Dr. Pifarré Foundation IRB Lleida, University of Lleida, Lleida, Spain;

⁴Department of Nursing & Physiotherapy, Serra Hunter Lecture, University of Lleida, Lleida, Spain;

⁵Society, Health, Education and Culture Research Group (GESEC) of the University of Lleida, Lleida, Spain;

⁶Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

⁷Departament d'Infermeria, Universitat de Girona, Girona, Spain

⁸Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

⁹Innovation office at Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain;

¹⁰Department of Endocrinology & Nutrition, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IR Sant Pau, Barcelona, Spain;

¹¹Department of Medicine, University of Vic - Central University of Catalonia, Vic, Spain

⁺These authors contributed equally and share first authorship

*Corresponding authors:

Dr. Dídac Mauricio,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Sant Quintí, 89
08041 Barcelona, Spain
Telephone No.: +34 935565661; Fax No.: +34 9355602
Email: didacmauricio@gmail.com

Dr. Josep Franch-Nadal,
Centre d'Atenció Primària Raval Sud,
Av. Drassanes, 17-21,
08001 Barcelona, Spain
Telephone No.: +34 933294495; Fax No.: +34 9344277 63
Email: josep.franch@gmail.com

Word count: abstract 215; main text 2587

Tables: 2

Figures: none

References: 27

Supplement material: 2

1 **1. Introduction**

2 Type 2 diabetes mellitus (T2DM) poses a global health challenge, impacting over
3 483 million individuals worldwide, as reported in the updated edition of the IDF Diabetes
4 Atlas [1]. This condition significantly contributes to societal and economic burden,
5 compromising quality of life and increasing mortality rates among subjects with the
6 disease [2]. While the benefits of effectively controlling T2DM and associated
7 cardiovascular risk factors, particularly blood pressure and lipids, are well-established,
8 data from Spain shows that real-world clinical practice often falls short of achieving the
9 recommended therapeutic goals [3-5]. Approximately 45% of individuals fail to reach
10 target HbA1c levels, nearly 30% exhibit inadequate blood pressure control, and only half
11 of them achieve adequate lipid control [6].

12 Numerous patient- and healthcare system-related barriers contribute to this suboptimal
13 control. Challenges in self-management often stem from family or economic factors, lack
14 of awareness, or motivation issues [7]. Additionally, long intervals between medical visits
15 and limited time for patient care can lead to clinical inertia and suboptimal treatment
16 outcomes [8]. Clinical inertia, identified as failure to initiate or intensify treatment when
17 necessary, was observed in 33% of individuals with T2DM in Catalonia, Northeast Spain
18 [6]. Clinical inertia is associated with suboptimal management of diabetes, hypertension,
19 and dyslipidemia, having a relevant impact on different micro and macrovascular
20 complications in affected patients. Therefore, strategies addressing clinical inertia and
21 enhancing patient adherence are crucial [9]. Effectively managing individuals with
22 T2DM necessitates early problem detection, realistic goal-setting, improved patient
23 adherence, comprehensive knowledge of treatment options, and timely intervention.
24 Healthcare professionals should ideally overcome clinical inertia and intensify therapy
25 promptly to prevent delays in achieving the benefits of proper control [10].

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

26 In response to the modest impact of healthcare interventions in primary care settings [11-
27 13], we developed an intervention based on mixed methodology and prior exploration of
28 patients' perspectives. This intervention, in a primary health care setting, was primarily
29 aimed at improving glycemic control in subjects with poorly controlled T2DM, with
30 blood lipid and pressure control included as secondary outcomes. The current analysis
31 describes the findings of the impact of the intervention in controlling lipids and blood
32 pressure among poorly controlled T2DM subjects

33 2. Methods

34 2.1 Design and Settings

35 We conducted a pragmatic, controlled, non-randomized interventional study in poorly
36 controlled T2DM people who attended primary care centers (PCCs) in three healthcare
37 districts in Catalonia (Lleida, Girona, and Barcelona). Detailed methods and findings on
38 the primary outcome of the INTEGRA study have already been published [13, 14]. In
39 total, 11 PCCs were selected to recruit the study participants based on their
40 characteristics.

41 2.2 Participants

42 We included participants with T2DM with more than one year of disease duration, aged
43 between 30 and 80 years, HbA1c > 9% in the last test performed in the 12 months
44 before study inclusion, with no change in antidiabetic treatment within the previous
45 three months. Changes in the dose of a drug in the antidiabetic treatment were not
46 considered as an exclusion criterion. We excluded all subjects who were under the care
47 of an endocrinologist or who were on treatment with drugs that could affect glucose
48 metabolism (systemic glucocorticoid treatment-ATC code: H02AB, orlistat treatment-
49 ATC code: A08AB01, immunosuppressive drugs) or were on active treatment for
50 malignancy (other than basal cell cancer or squamous cell skin cancer) at the time of
51 inclusion. In addition, we excluded those subjects with an estimated life expectancy < 2
52 years, a history of severe mental disorders (dementia, psychosis, bipolar affective
53 disorder, severe depressive episode with psychotic symptoms), presence of class III or
54 IV (New York Heart Association functional classification) heart failure (ICD-10: I50),
55 renal transplantation or dialysis treatment, hemoglobinopathies (ICD-10: D58.2),
56 chronic anemia, or body mass index (BMI) > 45 kg/m². Moreover, subjects with a

57 previous history of drug and/or alcohol abuse (ICD-10: F10-F14), if they were pregnant
58 or in lactation, or had any other conditions that the investigator considered that could
59 prevent the patient from completing the study, were not included.

60 Participants were recruited from December 2015 until October 2017. The follow-up
61 period for each participant was 12 months or until premature discontinuation (study
62 dropouts, withdrawal of informed consent, and death). Before the study started, the
63 screening for potential candidates was done in each study center. Once the possible
64 participants were identified, their primary care physician (PCP) or nurse invited the
65 candidates to participate in the study. If the candidate agreed to participate, they were
66 consecutively appointed a study visit by study site investigators. All participants had to
67 sign the written informed consent form before entering the study.

68 ***2.3 Intervention and sham control***

69 We designed a comprehensive healthcare intervention centered on healthcare
70 professionals and individuals with T2DM. On the one hand, our focus was on reducing
71 therapeutic inertia among healthcare professionals. Simultaneously, we directed our
72 attention towards individuals with T2DM, aiming to enhance self-management and
73 mitigate potential barriers to treatment adherence. The intervention was implemented
74 through a combination of integrated strategies to better control risk factors and ensure
75 reproducibility in other PCCs. The components of the intervention encompassed the
76 following: 1) a dedicated monographic visit conducted by primary care professionals,
77 providing comprehensive case management recommendations to each participant to
78 promote therapeutic intensification; 2) specific workshops designed to provide primary
79 care professionals with essential training on using and implementing clinical practice
80 guideline recommendations; 3) a coaching program for professionals, fostering personal

81 and patient-oriented changes; 4) a training program for PCPs and nurses, enabling them
82 to assess and review practical cases, and finally, 5) sending telephone messages to
83 patients to encourage behavioral and lifestyle changes to enhance diabetes control.

84 Instead of usual medical care, we chose a sham comparator group, which included the
85 above components 2-5, but not component 1. In this context, the study was designed to
86 distinguish whether the component focused on reducing therapeutic inertia (component
87 1) was effective beyond the benefits achieved with the other components of the
88 intervention (components 2-5).

89 ***2.4. Study variables***

90 Study variables included sociodemographic variables, anthropometric variables, clinical
91 variables, smoking habits, comorbidities, microvascular complications, macrovascular
92 complications, concomitant drugs, and laboratory variables. The study protocol has
93 already been published, and contains a detailed list of the study variables [13].

94 The endpoints of the current analysis were part of the secondary objectives of the
95 INTEGRA study to evaluate the changes in the lipid profile (reduction in total
96 cholesterol, LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, triglycerides) and blood pressure
97 (reduction in systolic and diastolic blood pressure), as well as percent of participants
98 who achieved the objectives of target control for these risk factors at the end of the
99 follow-up period according to the local guideline recommendations for the management
100 of T2DM [12]. The results of the primary outcome of the trial have been recently
101 published [13]. We estimated the differences in the values between the final and initial
102 visit for lipids and blood pressure. Moreover, at the final visit, we assessed the
103 proportion of people who achieved target levels for different lipids, such as total
104 cholesterol (< 200 mg/dl), and LDL cholesterol specific targets: < 100 mg/dl for those

105 with cardiovascular disease (secondary prevention), and LDL cholesterol < 130 mg/dl
106 in those without cardiovascular disease (primary prevention). For non-HDL cholesterol,
107 targets were < 130 mg/dl in those with cardiovascular disease (secondary prevention),
108 and < 160 mg/dl in those without cardiovascular disease (primary prevention). For
109 triglycerides, the target value was < 150 mg/dl. For target blood pressure control, we
110 estimated the proportion of participants achieving systolic/diastolic BP < 140/90 mm
111 Hg at the final visit.

112 *2.5 Statistical analysis*

113 For the current analysis, the intervention and sham control were compared. We
114 performed bilateral tests with a nominal significance level of 0.05. Initially, differences
115 between the groups (intervention and sham control) for baseline characteristics were
116 evaluated for age, sociodemographic, comorbidities, laboratory parameters, concomitant
117 medication, and diabetes complications. An initial descriptive comparison between
118 groups of all variables was performed. The chi-square or t-test between the groups was
119 used to assess statistical significance. For the lipid profile, differences between the
120 groups were compared using an ANOVA test for all the variables except for
121 triglycerides and triglyceride changes, for which we performed a KRUSKAL test due to
122 the abnormal data distribution. The differences between the groups were compared
123 using a chi-square test for changes in lipids and blood pressure. Additionally, we
124 performed multivariable logistic regression models, estimating the odds ratios (OR) and
125 95% confidence intervals for different lipid and blood pressure target achievements. The
126 models were adjusted for different clinical variables (age, sex, diabetes duration,
127 ethnicity, concomitant drugs, and comorbidities). The software used to analyze the data
128 was R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R
129 Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<http://www.R-project.org/>).

130 *2.5 Ethics committee approval*

131 The study was conducted by the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice
132 guidelines. The Ethics Committee of IDIAP Jordi Gol, Institute of Research in Primary
133 Health Care, approved the study protocol. Trial registration number: P14/129. All the
134 participants signed a written informed consent form before entering the study.

135 **3. Results**

136 A total of 225 participants were included in the intervention group and 181 in the
137 control group. Overall, 245 participants completed the 12-month study period. The
138 study flowchart is shown in **Supplementary Figure 1** [14]. Details on the baseline
139 characteristics of the study groups can be found in **Table 1**. Both study groups had
140 similar characteristics, except for smoking status, with more current smokers in the
141 control group and ethnicity, with a higher number of Caucasians in the intervention
142 group. No differences were found for comorbidities or concomitant drugs between the
143 groups.

144 At baseline, participants in the control group exhibited a poorer lipid profile across all
145 laboratory parameters compared to the intervention group (**Table 2**). Regarding baseline
146 blood pressure, the intervention group showed similar values for systolic blood pressure
147 and slightly lower diastolic blood pressure values compare to control group (**Table 3**).

148 **3.1 Differences in lipids and lipid target achievement between groups**

149 Regarding lipids, there were no differences between the study groups at the end of the
150 study in any of the lipid parameters (**Table 2**).

151 Regarding achievement of target lipid values, no significant differences were found
152 between groups for all of the lipid laboratory parameters. Additionally, no differences
153 were found in the use of lipid-lowering drugs between the groups. **Table 2** shows the
154 changes in the lipid profile, percentage of subjects achieving lipid profile control and
155 lipid lowering drugs.

156

157

158 **3.2 Differences in the blood pressure and blood pressure target achievement**
159 **between groups**

160 No differences were observed between the groups for SBP and DBP at the final visit.

161 No differences between the groups were found regarding the percentage of individuals
162 achieving target blood pressure values (<140/90 mm Hg) or the use of antihypertensive
163 treatment at the final visit. **Table 3** summarizes the changes in blood pressure,
164 percentage of subjects achieving blood pressure control and antihypertensive treatment.

165 **3.3 Factors related to lipid and blood pressure target achievements**

166 Several factors emerged as significant factors in achieving lipid and blood pressure
167 targets. Age was found to have a positive correlation with meeting targets for non-HDL
168 cholesterol (PP < 160 mg/dl) and triglycerides (< 150 mg/dl) at the final visit while
169 female sex was associated with a lower likelihood of achieving a total cholesterol target
170 (< 200 mg/dl) by the end of the intervention. Diabetes duration showed a positive
171 relationship with meeting targets for non-HDL cholesterol (PP < 160 mg/dl) and total
172 cholesterol (< 200 mg/dl), whereas HbA1c levels were inversely associated with
173 reaching targets for non-HDL cholesterol (SP < 130 mg/dl) and total cholesterol (< 200
174 mg/dl). Higher BMI was associated with achieving LDL cholesterol targets (SP < 100
175 mg/dl), but inversely associated with achievement of triglyceride target level (< 150
176 mg/dl) at the final visit. Additionally, the presence of macrovascular complications was
177 associated with achieving LDL cholesterol (SP < 100 mg/dl) and non-HDL cholesterol
178 (SP < 130 mg/dl) targets, and negatively associated with achievement of non-HDL
179 cholesterol (PP < 160 mg/dl) and LDL cholesterol (PP < 130 mg/dl) targets. **Figure 1**
180 **and Supplementary Tables 2-7** show the results of the multivariable logistic models.

181 **4. Discussion**

182 In this non-randomized multicomponent interventional study in poorly-controlled
183 T2DM patients in a primary care setting (INTEGRA study), a component designed to
184 reduce clinical inertia (the intervention group) did not result in improvement of blood
185 pressure and lipid control, and did not result in a higher proportion of people achieving
186 goals in these two cardiovascular risk factors associated with T2DM compared to the
187 sham control group.

188 Given the heightened cardiovascular risk in individuals with diabetes, optimizing blood
189 pressure and lipids control is crucial for mitigating microvascular complications and
190 enhancing cardiovascular disease (CVD) outcomes [15]. Multifactorial risk control
191 approaches have been proven to reduce the risk of diabetes-related complications and,
192 for most clinical guidelines, represent the core of proper clinical care of patients with
193 T2DM [16-21]. However, the evidence from our primary healthcare settings shows that
194 despite the increased use of antidiabetic and cardiovascular drugs from 2007-2018, a
195 proportion of patients still exhibit insufficient control of these risk factors [6].

196 In contrast to a recent real-world study (SIDIAP) from the primary care setting in our
197 region, reporting about 71.8% of T2DM individuals achieving proper blood pressure
198 control in 2018 [6], our study demonstrated lower rates, with only 40.9% and 41.9% in
199 the intervention and control groups, respectively, attaining blood pressure control.
200 Despite no differences among the groups for antihypertensive therapy, more subjects in
201 the control group achieved proper blood pressure control compared with the
202 intervention group. Local clinical guidelines that were in force during the study period
203 recommended blood pressure targets of 140/90 mmHg for patients with T2DM [22].
204 Nowadays, many randomized clinical trials have demonstrated unequivocally that the

205 treatment of hypertension reduces cardiovascular events as well as microvascular
206 complications. However, there has been a lack of agreement regarding specific blood
207 pressure goals in people with diabetes. For people with T2DM and hypertension, blood
208 pressure goals should be individualized through a shared decision-making process that
209 addresses cardiovascular risk, potential adverse effects of antihypertensive medications,
210 and patient preferences. According to the latest standards of diabetes care, the target for
211 blood pressure in people with T2DM and hypertension should be less than 130/80
212 mmHg, if it can be safely achieved [23].

213 Regarding the lipids, we found significant differences between groups in the baseline
214 values for total cholesterol, with the control group displaying higher values at baseline.
215 These findings align with a systematic review of interventions in primary care, where
216 only a minority of studies demonstrated improvements in lipids [24,25]. Diabetic
217 dyslipidemia, associated with elevated triglycerides, LDL-cholesterol, and low HDL-
218 cholesterol, heightens cardiovascular risks, emphasizing the importance of
219 individualizing treatment goals [10]. While multicomponent interventions promise to
220 improve glycemic control, their impact on blood pressure and lipids remains modest
221 [17], consistent with our findings in the INTEGRA study.

222 A multidisciplinary approach, including primary care, hospital specialists, nurses,
223 dieticians, physical activity specialists, dentists, mental health professionals, and other,
224 can benefit the T2DM patient. In this regard, digitally supported interventions can
225 effectively educate patients on self-management [23]. A systematic review of
226 interventions targeting primary care or community-based professionals on glycemic and
227 cardiovascular risk factors reported that multicomponent interventions generally appear
228 to lead to statistically and clinically significant improvements in HbA1c in people with
229 diabetes. However, it has a modest impact on both blood pressure and lipids [17].

230 However, to improve interventions in people with T2DM, we should go beyond
231 glycemic control and address all associated cardiovascular risk factors to reduce
232 morbidity and mortality related to diabetes [26].

233 There are several limitations to this study. First, there is the possibility of selection bias.
234 It is well known that patients who voluntarily participate in research projects are more
235 motivated. Additionally, this was not a randomized controlled trial and was not blinded.
236 Further, the performance bias could be influenced by the health professional's
237 motivation and experience in each participating center. Also, there was a high
238 percentage of participants lost to follow-up in our study. For this reason, we used an
239 intention-to-treat analysis. The main strength of the present study was implementing a
240 multicomponent intervention, including a monographic visit. This intervention was
241 designed after a qualitative study to identify the determining factors to improve the
242 metabolic control of T2DM patients [13].

243 In conclusion, the pragmatic multicomponent intervention proposed in the INTEGRA
244 study, showed that including a component designed to reduce clinical inertia did not
245 demonstrate benefits in improving lipids and blood pressure in patients with poorly
246 controlled T2DM compared to a control sham group that included all the other
247 components. These results align with the current literature, underscoring the need of
248 developing future interventions that comprehensively address all cardiovascular risk
249 factors beyond a glucose-centric approach.

250 **Author Contributions:** AM, JFN, MMC, DM and BV conceived the research and
251 participated in its design. AM and BV wrote the initial draft of the manuscript, which
252 JFN, MMC, DM, ABO, ER, BV, and AM edited. All authors approved the final
253 manuscript. BV and AM contributed equally and share the first authorship.

254 **Acknowledgements:** We thank health care professionals from Institut Català de la Salut
255 (Catalan Healthcare Institute). We thank Pau Vendrell Titó and Ramon Puig-Treserra
256 for statistical support. We thank Amanda Prowse for her editorial support of this
257 manuscript.

258 **Funding:** This study was partially funded by an unrestricted grant from Sanofi-Aventis
259 (4R14/047-1) and intramural support from Institut Universitari d'Investigació en
260 Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol). This research was supported by CIBER-Consorcio
261 Centro de Investigación Biomédica en Red-(CB15/00071), Instituto de Salud Carlos III,
262 Ministerio de Ciencia e Innovación and Union Europea-European Regional
263 Development Fund. The funding sources were not involved in the study design, data
264 collection and interpretation, or the decision to write and submit the manuscript.

265 **Data availability:** The confidentiality of the data captured in the database does not
266 allow the sharing of raw data. Statistical codes are available upon request from the
267 corresponding authors (Josep Franch-Nadal or Didac Mauricio).

268 **Competing Interest:** The funders had no role in the design of the study, in the
269 collection, analysis, or interpretation of data, in the writing of the manuscript, or in the
270 decision to publish the results.

271 M.M.-C. has received advisory and or speaking fees from Astra-Zeneca, Bayer,
272 Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has
273 received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD,
274 Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi. J. F.-N. has received advisory and or speaking fees
275 from Astra-Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo
276 Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the in-stitution from Astra-
277 Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. D.M. has

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

278 received advisory and/or speaking fees from AB Biotics, Amgen, Almirall, Ferrer,
279 Gilead, Menarini, MSD, Novo Nordisk and Sanofi. A.M has received advisory and or
280 speaking fees from Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk,
281 and Sanofi; he has received research grants to the institution from Sanofi. M.G, A.B.,
282 E.R. and B.V. have no conflict of interest to declare.

283 **References**

- 284 1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels,
285 Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
- 286 2. Van Dieren, S.; Beulens, J.W.J.; Van Der Schouw, Y.T.; Grobbee, E.; Neal, B.
287 The Global Burden of Diabetes and Its Complications: An Emerging Pandemic. *Eur. J.*
288 *Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010, 17, 3–8, doi:10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a.
- 289 3. Kazemian, P.; Shebl, F.M.; McCann, N.; Walensky, R.P.; Wexler, D.J.
290 Evaluation of the Cascade of Diabetes Care in the United States, 2005-2016. *JAMA*
291 *Intern. Med.* 2019, 179, 1376–1385, doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2019.2396.
- 292 4. Vinagre, I.; Mata-Cases, M.; Hermosilla, E.; Morros, R.; Fina, F.; Rosell, M.;
293 Castell, C.; Franch-Nadal, J.; Bolívar, B.; Mauricio, D. Control of Glycemia and
294 Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care in
295 Catalonia (Spain). 2012, doi:10.2337/dc11-1679.
- 296 5. Mata-Cases, M.; Roura-Olmeda, P.; Berengué-Iglesias, M.; Birulés-Pons, M.;
297 Mundet-Tuduri, X.; Franch-Nadal, J.; Benito-Badorrey, B.; Cano-Pérez, J.F. Fifteen
298 Years of Continuous Improvement of Quality Care of Type 2 Diabetes Mellitus in
299 Primary Care in Catalonia, Spain. *Int. J. Clin. Pract.* 2012, 66, 289, doi:10.1111/J.1742-
300 1241.2011.02872.X.
- 301 6. Mata-Cases, M.; Vlachos, B.; Real, J.; Puig-Treserra, R.; Bundó, M.; Franch-
302 Nadal, J.; Mauricio, D. Trends in the Degree of Control and Treatment of
303 Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes in a Primary Care Setting
304 in Catalonia During 2007–2018. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022, 12,
305 doi:10.3389/fendo.2021.810757.
- 306 7. Berenguera, A.; Molló-Inesta, À.; Mata-Cases, M.; Franch-Nadal, J.; Bolívar,
307 B.; Rubinat, E.; Mauricio, D. Under-standing the Physical, Social, and Emotional
308 Experiences of People with Uncontrolled Type 2 Diabetes: A Quali-tative Study. 2016,
309 doi:10.2147/PPA.S116173.
- 310 8. Tourkmani, A.M.; Abdelhay, O.; Alkhashan, H.I.; Alaboud, A.F.; Bakhit, A.;
311 Elsaid, T.; Alawad, A.; Alobaikan, A.; Alqahtani, H.; Alqahtani, A.; et al. Impact of an
312 Integrated Care Program on Glycemic Control and Cardiovascu-lar Risk Factors in
313 Patients with Type 2 Diabetes in Saudi Arabia: An Interventional Parallel-Group
314 Controlled Study. *BMC Fam. Pract.* 2018, 19, doi:10.1186/S12875-017-0677-2.
- 315 9. Phillips, L.S.; Branch, J.; Cook, C.B.; Doyle, J.P.; El-Kebbi, I.M.; Gallina, D.L.;
316 Miller, C.D.; Ziemer, D.C.; Barnes, C.S. Clinical Inertia. *Ann. Intern. Med.* 2001, 135,
317 825–834, doi:10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00012.

- 318 10. Reach, G.; Pechtner, V.; Gentilella, R.; Corcos, A.; Ceriello, A. Clinical Inertia
319 and Its Impact on Treatment Intensi-fication in People with Type 2 Diabetes Mellitus.
320 *Diabetes Metab.* 2017, 43, 501–511, doi:10.1016/J.DIABET.2017.06.003.
- 321 11. Murphy, M.E.; Byrne, M.; Galvin, R.; Boland, F.; Fahey, T.; Smith, S.M.
322 Improving Risk Factor Management for Patients with Poorly Controlled Type 2
323 Diabetes: A Systematic Review of Healthcare Interventions in Primary Care and
324 Community Settings. *BMJ Open* 2017, 7, doi:10.1136/BMJOPEN-2016-015135.
- 325 12. Mata-Cases M, Cos-Claramunt FX, Morros R, et al. Abordatge de La Diabetis
326 Mellitus Tipus 2. Guies de Pràctica Clínica i Material Docent (N_15); Barcelona,
327 2013;
- 328 13. Molló, À.; Vlachó, B.; Gratacòs, M.; Mata-Cases, M.; Rubinat, E.; Berenguera
329 Ossó, A.; Cos, F.X.; Franch-Nadal, J.; Khunti, K.; Mauricio, D. A Multicomponent
330 Health Care Intervention Is Associated with Improved Glycaemic Control in Subjects
331 with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Compared with Routine Care: The INTEGRA
332 Study. *Diabetes. Obes. Metab.* 2023, doi:10.1111/DOM.15250.
- 333 14. Molló, À.; Berenguera, A.; Rubinat, E.; Vlachó, B.; Mata, M.; Franch, J.;
334 Bolívar, B.; Mauricio, D. INTEGRA Study Protocol: Primary Care Intervention in Type
335 2 Diabetes Patients with Poor Glycaemic Control. *BMC Fam. Pract.* 2019, 20,
336 doi:10.1186/s12875-019-0916-9.
- 337 15. Marx, N.; Federici, M.; Schütt, K.; Müller-Wieland, D.; Ajjan, R.A.; Antunes,
338 M.J.; Christodorescu, R.M.; Crawford, C.; Di Angelantonio, E.; Eliasson, B.; et al. 2023
339 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients with
340 Diabetes. *Eur. Heart J.* 2023, 44, doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAD192.
- 341 16. Cosentino, F.; Grant, P.J.; Aboyans, V.; Bailey, C.J.; Ceriello, A.; Delgado, V.;
342 Federici, M.; Filippatos, G.; Grobbee, D.E.; Hansen, T.B.; et al. 2019 ESC Guidelines
343 on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration
344 with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020, 41, 255–323, doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ486.
- 345 17. Cases, M.M.; Artola Menéndez, S.; Díez Espino, J.; Ezkurra Loiola, P.; Nadal,
346 J.F.; Javier, F.; Soidán, G. Actualiza-ción de 2020 Del Algoritmo de Tratamiento de La
347 Hiperglucemia En La Diabetes Mellitus Tipo 2 de La RedGDPS. *Diabetes Práctica*
348 2020, 11, 41–76, doi:10.26322/2013.7923.1505400531.03.
- 349 18. Seidu, S.; Cos, X.; Brunton, S.; Harris, S.B.; Jansson, S.P.O.; Mata-Cases, M.;
350 Neijens, A.M.J.; Topsever, P.; Khunti, K. 2022 Update to the Position Statement by
351 Primary Care Diabetes Europe: A Disease State Approach to the Phar-macological
352 Management of Type 2 Diabetes in Primary Care. *Prim. Care Diabetes* 2022, 16, 223–
353 244, doi:10.1016/J.PCD.2022.02.002.
- 354 19. Buse, J.B.; Wexler, D.J.; Tsapas, A.; Rossing, P.; Mingrone, G.; Mathieu, C.;
355 D'Alessio, D.A.; Davies, M.J. 2019 Up-date to: Management of Hyperglycemia in Type

- 356 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA)
357 and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020,
358 43, 487–493, doi:10.2337/DC119-0066.
- 359 20. Addendum. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of
360 Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S125-S150. *Diabetes*
361 *Care* 2021, 44, 2183–2185, doi:10.2337/DC21-AD09A.
- 362 21. Association, A.D. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment:
363 Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021, 44, S111–S124,
364 doi:10.2337/DC21-S009.
- 365 22. Coll de Tuero G, Dalfo i Baqué A, de la F.V.W.M.; Gibert i Llorach E, Isnard
366 Blanchar MM, Martínez Alonso V, P.; Vilaubi JM, Roca-Cusachs Coll A, Salleras
367 Marcó N, de la S.; A., I. . . *Guies de Pràctica Clínica i Material Docent*, Núm. 6;
368 Barcelona, 2012;
- 369 23. Committee, A.D.A.P.P.; ElSayed, N.A.; Aleppo, G.; Bannuru, R.R.; Bruemmer,
370 D.; Collins, B.S.; Das, S.R.; Ekhlaspour, L.; Hilliard, M.E.; Johnson, E.L.; et al. 10.
371 Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024.
372 *Diabetes Care* 2024, 47, S179–S218, doi:10.2337/DC24-S010.
- 373 24. Seidu, S.; Walker, N.S.; Bodicoat, D.H.; Davies, M.J.; Khunti, K. A Systematic
374 Review of Interventions Targeting Primary Care or Community Based Professionals on
375 Cardio-Metabolic Risk Factor Control in People with Diabetes. *Diabetes Res. Clin.*
376 *Pract.* 2016, 113, 1–13, doi:10.1016/J.DIABRES.2016.01.022.
- 377 25. Wong, N.D.; Sattar, N. Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus: Epidemiology,
378 Assessment and Prevention. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023, doi:10.1038/s41569-023-00877-z.
- 379 26. Rothman, R.L.; Malone, R.; Bryant, B.; Shintani, A.K.; Crigler, B.; Dewalt,
380 D.A.; Dittus, R.S.; Weinberger, M.; Pignone, M.P. A Randomized Trial of a Primary
381 Care-Based Disease Management Program to Improve Cardio-vascular Risk Factors
382 and Glycated Hemoglobin Levels in Patients with Diabetes. *Am. J. Med.* 2005, 118,
383 276–284, doi:10.1016/J.AMJMED.2004.09.017.
- 384 27. Campbell, D.J.; Mcgrady, M.; Prior, D.L.; Collier, J.M.; Boffa, U.; Shiel, L.;
385 Liew, D.; Wolfe, R.; Stewart, S.; Reid, C.M.; et al. Most Individuals with Treated Blood
386 Pressures above Target Receive Only One or Two Antihypertensive Drug Classes.
387 *Intern. Med. J.* 2013, 43, 137–143, doi:10.1111/J.1445-5994.2012.02927.X.
- 388

389 **Table 1.** Baseline characteristics of the study groups.

390

Characteristic	Intervention N=225	Control N=181	P value
Socio-demographic variables			
Age, mean, (SD) years	59.6 (10.8)	59.3 (11.0)	0.731
Sex (male), n (%)	123 (54.7)	93 (51.4)	0.793
Smoking status, n (%)			0.025
Current Smoker	37 (16.4)	39 (21.5)	
Ex-smoker	69 (30.7)	43 (23.8)	
Non-smoker	119 (52.9)	94 (51.9)	
Ethnicity, n (%)			0.002
Caucasian	164 (73.0)	118 (65.2)	
Latin American	25 (11.1)	14 (7.7)	
African	18 (8.0)	13 (7.2)	
Hindustani	9 (4.0)	11 (6.1)	
Asian	3 (1.3)	19 (10.5)	
Other	6 (2.7)	6 (3.3)	
Clinical variables, mean (SD)			
Diabetes duration (years)	10.7 (6.8)	10.7 (6.7)	0.925
BMI (kg/m ²)	30.8 (5.1)	30.0 (4.7)	0.091
HbA1c (%)	10.2 (1.2)	10.4 (1.2)	0.229
HbA1c (mmol/mol)	88.4 (12.5)	89.7 (13.2)	0.207
Hypertension	147 (65.3)	111 (61.3)	0.394
Hyperlipidemia	127 (56.4)	106 (58.6)	0.743
Heart failure	6 (2.7)	1 (0.6)	0.210
Ischemic heart disease	17 (7.6)	17 (9.4)	0.675
Cerebrovascular disease	12 (5.3)	8 (4.4)	0.818
Diabetic retinopathy	61 (27.1)	38 (21.0)	0.164
Diabetic neuropathy	13 (5.8)	16 (8.8)	0.250
Diabetic nephropathy	43 (19.1)	24 (13.3)	0.202
Medication use, n (%)			
Glucose-lowering therapies			
Lifestyle measures	9 (4.97)	14 (6.22)	0.131
NIAD	203 (90.2)	170 (93.9)	0.241

NIAD + insulin	97 (43.1)	81 (44.8)	0.905
Insulin alone	16 (7.1)	11 (6.1)	0.202

391 BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; CVD, cardiovascular disease; HbA1c, glycated
 392 hemoglobin; HF, heart failure; NIAD, noninsulin antidiabetic drug; SBP, systolic blood pressure; SD,
 393 standard deviation

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

Table 2. Changes in the lipid profile, percentage of subjects achieving lipid profile control and lipid lowering drugs

Variables	Baseline Visit			Final Visit		
	Intervention N=225	Control N=181	p-value	Intervention N=174	Control N=145	p-value
Lipid values, (mg/dL), mean (SD)						
Total cholesterol	195.3 (44.0)	204.7 (46.7)	0.042	184.8 (37.5)	188.6 (44.9)	0.423
LDL cholesterol	113.4 (36.1)	116.3 (37.5)	0.148	104.9 (30.1)	105.7 (35.1)	0.236
Non-HDL cholesterol	148.7 (41.9)	155.2 (43.2)	0.434	137.5 (34.2)	142.7 (42.3)	0.847
Triglycerides	208.9 (194.8)	210.7 (169.6)	0.924	180.6 (115.9)	188.7 (115.8)	0.537
Target lipid achievement, n (%)						
Total cholesterol (< 200 mg/dl)	134 (60.1)	86 (49.1)	0.038	110 (64.0)	92 (64.8)	0.972
LDL cholesterol - SP (< 100 mg/dl)	19 (8.44)	12 (6.67)	0.631	21 (12.1)	13 (8.97)	0.476
LDL cholesterol - PP (< 130 mg/dl)	123 (56.9)	98 (57.3)	1.000	106 (62.4)	90 (63.4)	0.945
Non-HDL cholesterol - SP (< 130 mg/dl)	16 (7.14)	9 (5.03)	0.505	20 (11.5)	15 (10.3)	0.883
Non-HDL cholesterol - PP (< 160 mg/dl)	112 (52.8)	84 (50.0)	0.656	102 (60.0)	83 (58.5)	0.872
Triglycerides (< 150 mg/dl)	105 (46.9)	69 (39.7)	0.181	87 (50.6)	62 (43.7)	0.268
Lipid lowering drugs, n (%)	135 (60.0)	93 (51.4)	0.101	111 (65.7)	79 (56.0)	0.105

LDL: low-density lipoprotein; HDL: High-density lipoprotein SD: standard deviation; in bold: p-value < 0.05 was considered statistically significant and estimated between the two groups; PP: primary prevention, SP: secondary prevention,

20

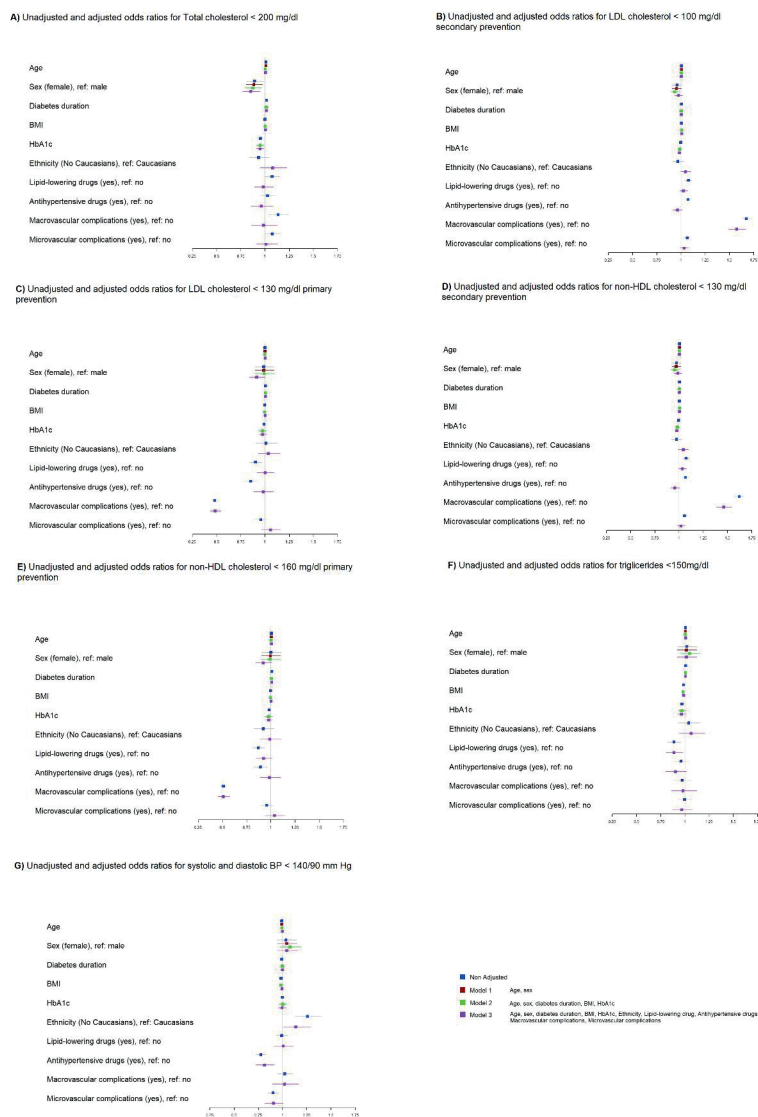
Table 3. Changes in the blood pressure, percentage of subjects achieving blood pressure control and antihypertensive treatment

Variables	Baseline Visit			Final Visit		
	Intervention N=225	Control N=181	p-value	Intervention N=169	Control N=141	p-value
Blood pressure, (mm Hg), mean (SD)						
Systolic BP	139 (17.1)	139 (16.2)	0.753	139 (15.3)	136 (15.0)	0.075
Diastolic BP	78.8 (9.8)	80.2 (9.2)	0.135	79.1 (10.3)	79.4 (8.9)	0.773
Target BP achievement, n (%)						
Systolic and diastolic BP (< 140/90 mm Hg)	117 (52.0)	84 (48.0)	0.488	83 (49.4)	76 (56.3)	0.281
Antihypertensive drugs, n (%)	158 (70.2)	113 (62.4)	0.121	135 (79.9)	99 (70.2)	0.066

BP: blood pressure, n: number; SD: standard deviation; p-value in bold: < 0.05 was considered statistically significant and estimated between the two groups

21

Figure 1. Factors related with lipid and blood pressure target achievements after intervention



6. DISCUSSIÓ

El present estudi ha avaluat els resultats d'una intervenció multicomponent per millorar la inèrcia terapèutica en professionals de la salut i per millorar també l'adherència al tractament en pacients amb mal control de la DM2 a l'Atenció Primària de salut del nostre país. Aquesta intervenció ha estat efectiva en millorar el control glucèmic respecte a les situacions de comparació, però els resultats en relació a l'obtenció dels objectius de tractament dels altres factors ha estat clínicament rellevant. A continuació, es discuteixen els aspectes i resultats més rellevants de l'estudi.

EFFECTIVITAT DE LA INTERVENCIÓ EN LA MILLORA DEL CONTROL GLUCÈMIC

En aquest estudi, es va comparar els resultats abans i després de la intervenció multicomponent proposada per l'estudi INTEGRRA en persones amb mal control de la DM2, comparat amb un grup de control i també amb la pràctica clínica habitual. El grup control rebia la resta d'intervencions de l'estudi, excepte la consulta monogràfica que era l'eix de la intervenció de l'estudi INTEGRRA. La intervenció realitzada en l'estudi INTEGRRA va demostrar ser efectiva en millorar el control glucèmic en relació al grup de control, i també al grup de pràctica clínica habitual^{64,70}.

INTEGRRA vs GRUP CONTROL

La proporció de persones amb DM2 amb una HbA1c igual o superior a 9 a Catalunya era del 9% en el moment de la realització de l'estudi, una xifra substancialment inferior a la descrita en poblacions d'altres països desenvolupats en els quals les xifres estan al voltant del 13%-17% en funció del país^{71,72}. No obstant, les característiques clíniques descrites en els subjectes amb HbA1c superior al 9% concorden amb les característiques de la nostra població d'estudi, és a dir, eren de mitjana edat (52-68 anys), més freqüentment homes (53%), amb una durada de la diabetis intermèdia o llarga (5-10 anys), i més freqüentment rebien tractament amb insulina^{71,72}.

L'eficàcia de la intervenció INTEGRRA en la reducció d'HbA1c va ser superior en el grup intervenció respecte al grup control (1,9 vs 1,3 respectivament). Aquesta milloria en el grup intervenció es podria explicar per una major intensificació del tractament farmacològic que es va realitzar en la consulta monogràfica que tenia com a objectiu reduir la inèrcia terapèutica⁷³.

En diverses revisions sistemàtiques, que incloïen tant assajos clínics controlats i aleatoritzats com estudis quasi experimentals així com assajos controlats no aleatoritzats que avaluaven intervencions i estratègies de millora de la qualitat assistencial en l'atenció a la diabetis duts a terme a l'atenció primària, les reduccions de l'HbA1c post-intervenció variaven entre un mínim del 0,05% i un màxim de l'1,8%^{63,74,75,76}. La major reducció en l'HbA1c observada en la intervenció INTEGRRA es podria explicar perquè aquesta va incloure accions per a la millora en l'autocontrol de la malaltia per part dels participants, tal com la millora de l'adherència al tractament, i també accions per superar les barreres a nivell clínic que augmenten la inèrcia clínica dels professionals, sent ambdós aspectes sovint la clau d'un mal control glucèmic^{53,77,78}. La revisió sistemàtica de Seidu et al mostrà que les intervencions dirigides exclusivament

als professionals d'atenció primària són ineficaces en relació a la pràctica clínica habitual⁷⁶. La conclusió global és que aquelles intervencions que són multicomponent sobre professionals i organitzacions són més eficients que les intervencions individuals a l'hora de reduir l'HbA1c.

Un altra consideració important, provinent del meta-anàlisi de Tricco et al, és que són més efectives les intervencions sobre professionals i pacients amb especial mal control (HbA1c superior a 8%)⁶³. Altres meta-anàlisis que avaluen intervencions sobre pacients amb mal control (HbA1c superior a 7,5%) van mostrar millores més importants en la reducció de l'HbA1c en el sub-grup de població amb HbA1c superior a 9,5%⁷⁹. Això explica les majors reduccions d'HbA1c observades després de la nostra intervenció, ja que com a valor inicial els participants al nostre estudi tenien una HbA1c mitjana de 10.3% (\pm 1.2%). Aquest resultat està en línia amb els d'una revisió sistemàtica recent sobre l'efectivitat de les estratègies per reduir la inèrcia terapèutica en la DM2 on es va observar una reducció de l'HbA1c només en aquells individus amb HbA1c abans de la intervenció superior a 9%⁷⁹.

En el grup d'intervenció és va observar una major proporció de participants que van assolir una HbA1c per sota de 8%, però no es van observar diferències en relació a l'objectiu d'HbA1c inferior a 7%. En el moment de la realització de l'estudi, la guia vigent de l'Institut Català de la Salut, considerava un nivell de HbA1c del 8% com a acceptable en pacients amb una durada de la diabetis superior a 10 anys, major de 75 anys, amb complicacions cròniques, o curta esperança de vida⁸⁰. Si tenim en compte que la durada mitjana de la diabetis en aquest estudi va ser de 10,7 anys i l'elevada presència de complicacions cròniques en els participants, és probable que l'objectiu d'HbA1c inferior al 7% no es va establir com a objectiu d' HbA1c pels professionals d'atenció primària que van realitzar la consulta monogràfica.

L'ús de 3 o més fàrmacs antidiabètics es va incrementar de forma significativa respecte al tractament inicial en el grup intervenció, amb un augment important de la prescripció de més de 3 antidiabètics no insulínics en combinació amb insulina o anàlegs de GLP-1. Això es podria explicar perquè la intervenció principal proposada per INTEGRA estava centrada en la intensificació del tractament a través d'una consulta monogràfica que no es va realitzar en el grup control. Existeixen pocs estudis que avaluin l'efecte de les intervencions en pacients amb mal control de la DM2 que descriguin l'ús de fàrmacs⁷⁹.

Encara que no és possible comparar el nostre estudi amb altres, pel seu disseny i pels resultats observats en relació a l'ús de fàrmacs, sí que es va objectivar un augment en el nombre de fàrmacs antidiabètics i l'inici de tractament amb insulina en les intervencions per millorar el maneig de la diabetis respecte a la pràctica clínica habitual. Però cal tenir en compte que la majoria d'aquests estudis avaluaven intervencions simples (no multi-component) sobre l'organització, com és una consulta virtual entre atenció primària i hospitalària⁸¹, maneig amb telemedicina de la diabetis⁸², una intervenció en col·laboració amb els farmacèutics⁸³, gestió de casos per part d'una infermera o una dietista⁸⁴, o intervencions centrades en el pacient com l'autoanàlisi de glucèmia capil·lar⁸⁵.

INTEGRA vs PRÀCTICA CLÍNICA HABITUAL

L'estratègia INTEGRA va demostrar ser més efectiva en el control glucèmic en relació a la pràctica clínica habitual. Si valorem com va anar modificant-se la HbA1c en ambdós grups durant el període d'estudi podem observar que en la visita dels 3 mesos és quan es va produir una reducció major. Aquest resultat estan en línia amb els observats en altres estudis on s'ha objectivat canvis importants en l'HbA1c a les 4-8 setmanes després d'una modificació del tractament⁸⁶. Malgrat que en el grup control es va mantenir una reducció de la HbA1c respecte al valora inicial, després de la visita en el tercer mes, el control glucèmic es va deteriorar, i la reducció final va ser inferior a la observada en el control als 3 mesos. Això es podria atribuir a la manca d'adherència a la medicació i a les visites de seguiment, i també a la inèrcia terapèutica.

Les diferències significatives en la millora del control glucèmic entre la intervenció INTEGRA i la pràctica clínica habitual es van evidenciar al final de l'estudi. Una revisió sistemàtica d'intervencions basades en el model d'atenció a la cronicitat en la DM2 va concloure que en les intervencions de més de 12 mesos de durada la reducció de la HbA1c era més sostinguda. Això junt amb l'evidència del nostre estudi suggereix que les intervencions s'han de dur a terme en períodes llargs.

El nostre estudi va mostrar relació entre el nombre de visites a les que acut el pacient i la millora de l'HbA1c. Destaquem que en la visita final (12 mesos) van acudir més dels dos terços dels pacients en el grup d'intervenció mentre que en el grup control només la meitat. Això es podria atribuir, al menys en part, al ja mencionat efecte Hawthorne que fa que els pacients que participen en un estudi es sentin més motivats a acudir a les visites de seguiment només pel propi fet de participar en un estudi⁸⁷. Aquesta milloria en l'adherència a les visites també es podria explicar també en part per una millora en la relació del pacient amb l'equip d'atenció primària, així com una millor comprensió de la malaltia i la interpretació de la informació relacionada amb la DM2⁸⁸.

En estudis anteriors, s'ha observat que els pacients que falten a més del 30% de les visites de seguiment tendeixen a tenir un pitjor control glucèmic, menys freqüència d'autoanàlisi de la glucèmia, i menys adherència al tractament^{89, 90}. A més, la manca de continuïtat assistencial redueix les oportunitats d'intensificar el tractament farmacològic. La manca d'adherència a les visites de seguiment ens podria ajudar a identificar pacients d'alt risc amb especial mal control i així individualitzar el tractament⁸⁹.

En els subjectes que van rebre la intervenció INTEGRA, es va intensificar el tractament farmacològic amb més freqüència (ja sigui augmentant la dosi del mateix fàrmac o afegint un o més fàrmacs nous) que en aquells que rebien l'atenció clínica habitual (72,3% vs. 47,7%), i en la meitat dels casos aquesta intensificació es va realitzar durant els tres primers mesos de l'estudi. En canvi, en el grup de pràctica clínica habitual, la intensificació del tractament es va produir més al final de l'estudi evidenciant la inèrcia terapèutica dels professionals en el maneig de la DM2⁹¹. Els resultats s'alineen amb diferents estudis duts a terme en diferents territoris d'Espanya: en un estudi de cohorts prospectiu es va

descriure la inèrcia terapèutica com a causa de mal control de la DM2 en el 40% dels subjectes observats i es va posar de manifest que en 2 de cada 5 pacients amb control metabòlic no es va fer cap canvi de tractament en els 4 anys de seguiment de l'estudi. Un altre estudi amb resultats concordants amb el nostre va mostrar que el temps mitjà fins a la intensificació del tractament en pacients amb nivells d'HbA1c superiors al 10% va ser de 10,1 mesos, més enllà del que seria una pràctica òptima. En 1 de cada 5 pacients de l'estudi de Mata-Cases et al no es va intensificar el tractament malgrat el control glucèmic era inadequat⁹². Tant l'evidència de l'estudi INTEGRA com la que trobem a la literatura ens diu que l'actitud dels professionals no té en compte l'impacte negatiu que el mal control glucèmic persistent té en les complicacions microvasculars i cardiovasculars a llarg termini^{52,93,94}.

Existeixen pocs estudi que hagin avaluat intervencions multicomponent (que incloguin alhora accions sobre professionals i pacients), com és la intervenció proposada en l'estudi INTEGRA en pacients amb mal control. Sovint les intervencions descrites no es focalitzen en pacients especialment mal controlats malgrat l'evidència disponible dels beneficis en aquest grup de persones⁷⁹.

En el nostre estudi, l'ús de tractaments farmacològics combinats va augmentar significativament respecte a l'inici només en aquells participants que van rebre la intervenció. Al final del seguiment, la majoria d'individus de l'INTEGRA van ser tractats amb 2 o més fàrmacs antidiabètics no insulínics. Per contra, molts pacients del grup de pràctica clínica habitual es van mantenir amb mesures d'estil de vida o en tractament amb monoteràpia a pesar de tenir un mal control glucèmic, i que les guies de pràctica clínica recomanin intensificar el tractament sempre que el pacient estigui fora dels seus objectius individualitzats²⁶.

Si tenim en compte les taxes d'intensificació del tractament, i que es va observar un comportament més adherent en el grup intervenció, no sorpren que més pacients d'aquesta cohort assolissin objectius d'HbA1c <7% o <8% en comparació amb aquells que van rebre atenció de pràctica clínica habitual.

EFFECTIVITAT DE LA INTERVENCIÓ EN EL CONTROL DELS ALTRES FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR

L'estudi INTEGRA suposà la implementació d'eines metodològiques que identifiquin els factors que dificulten el control glucèmic dels pacients tractats habitualment als nostres centres d'atenció primària. Aquestes estratègies, com la proposada al nostre estudi estan orientades a aquells pacients amb DM2 que tenen dificultats per aconseguir bons objectius de control glucèmic principalment, però també millorar la seva pressió arterial i el perfil lipídic.

La intervenció multicomponent proposada per l'estudi INTEGRA no va demostrar ser efectiva en la millora de la pressió arterial i el control lipídic en pacients amb DM2 mal controlada en l'entorn d'atenció primària, excepte en la millora de les xifres de triglicèrids que es van reduir per al grup intervenció. Entre les persones que van rebre la intervenció no hi va haver una proporció més gran d'individus que van assolir objectius de control en aquests dos factors de risc cardiovascular freqüentment associats a la DM2.

Les persones amb diabetis tenen un risc cardiovascular augmentat, i per tant, l'optimització de les xifres de pressió arterial i el control dels lípids és fonamental per reduir les complicacions microvasculars i prevenir la malaltia cardiovascular⁹⁵. L'abordatge multifactorial dels factors de risc ha demostrat reduir les complicacions relacionades amb la diabetis, i en la majoria de guies de pràctica clínica el tractament de la DM2 es planteja de forma adequada des d'aquesta perspectiva multifactorial^{96,97,98,99,100,101}. Malgrat que l'evidència disponible i l'augment en l'ús de fàrmacs antidiabètics i per al maneig del risc cardiovascular entre 2007 i 2018, persisteix un grau de control insuficient d'aquests factors de risc en el nostre entorn d'atenció primària¹².

A diferència d'un estudi publicat el 2018¹², dut a terme en vida real en el nostre entorn d'atenció primària (SIDIAP) que evidenciava que al voltant del 71,8% de les persones amb DM2 van aconseguir un control adequat de la pressió arterial, en el nostre estudi només el 40,9% i el 41,9% en els grups intervenció i control, respectivament, van aconseguir bon control de la pressió arterial. Aquestes taxes són doncs força més baixes en comparació a les publicades anteriorment.

Tot i que no es van observar diferències entre els grups en relació a la teràpia antihipertensiva, una proporció més gran de subjectes del grup control va aconseguir un control adequat de la pressió arterial. Les guies clíniques locals que estaven vigents durant la realització de l'estudi acceptaven objectius de control de pressió arterial per a persones amb DM2 de 140/90mmHg¹⁰².

Actualment, l'evidència disponible ha demostrat de forma inequívoca que el tractament adequat de la hipertensió arterial redueix els esdeveniments cardiovasculars així com les complicacions microvasculars. No obstant això, els objectius específics de pressió arterial en persones amb DM2 són controvertits. Per aquelles persones amb les dues condicions clíniques de DM2 i hipertensió arterial, cal individualitzar els objectius a assolir en xifres de pressió arterial a través d'un procés de presa de decisions compartida que tinguin en compte el risc cardiovascular, els possibles efectes adversos dels fàrmacs antihipertensius així com les preferències del pacient. Segons els últims estàndards d'atenció a la diabetis publicats, l'objectiu de pressió arterial per a persones amb DM2 hauria de ser inferior a 130/80 mmHg sempre que es pugui aconseguir amb seguretat²⁹.

En relació al perfil lipídic, no es van observar diferències significatives en els valors de colesterol total entre la visita final i la d'inclusió, i el grup control va mostrar variacions més altes. Les tendències van ser similars per al colesterol LDL i el colesterol no HDL. Només vam detectar una millor significativa en els nivells de triglicèrids en el grup intervenció comparat amb el grup control, amb una reducció de 14mg/dL en el grup intervenció respecte a 2mg/dL en el grup control.

No obstant, cal destacar que aquesta reducció va ser més significativa per als triglicèrids ja que aquest paràmetre presentava a l'inici nivells mitjans fora de la normalitat en el moment de la inclusió, i la proporció de persones que va assolir objectius de control de triglicèrids inferiors a 150 mg/dL va ser superior per al grup intervenció respecte al grup control (50,6% vs 42,8) a pesar de que les diferències no eren significatives.

Aquests resultats són concordants amb els observats en una revisió sistemàtica d'intervencions realitzades en l'entorn d'atenció primària on només una minoria d'estudis van demostrar millores en el perfil lipídic^{76,103}. La dislipèmia diabètica associada a triglicèrids i colesterol LDL elevats, i colesterol HDL baix, augmenta el risc cardiovascular i requereix encara amb més èmfasi la individualització dels objectius de tractament¹⁰⁴.

Mentre que les intervencions multicomponent estan demostrant millorar el control glucèmic, el seu impacte sobre la pressió arterial i el perfil lipídic continua sen modest²⁸. Aquestes troballes són consistents amb els resultats de l'estudi INTEGRAL.

L'abordatge multidisciplinari, incloent l'atenció primària, especialistes hospitalaris, infermeria, dietistes-nutricionistes, especialistes en activitat física, odontòlegs, professionals de la salut mental, i d'altres pot beneficiar el maneig de les persones amb DM2. També es poden millorar les intervencions a través de la salut digital que pot educar els pacients de forma efectiva per millorar l'autogestió de la malaltia¹⁰⁰.

En una revisió sistemàtica d'intervencions dirigides a professionals de l'atenció primària i comunitària per millorar el control glucèmic i dels factors de risc cardiovascular, es van observar millores estadísticament i clínicament significatives sobre el control glucèmic (HbA1c), però amb un impacte modest tant en la pressió arterial com en el perfil lipídic⁷⁶.

Per millorar les intervencions en persones amb DM2, hauríem d'anar més enllà del control glucèmic, i abordar també tots els factors de risc cardiovascular associats que contribueixen a reduir la morbimortalitat relacionada amb la diabetis¹⁰³.

FORTALESES I LIMITACIONS

La major fortalesa d'aquest estudi rau en que es va implementar una intervenció multicomponent i pragmàtica, que incloïa una consulta monogràfica dirigida a reduir la inèrcia dels professionals. Les intervencions que es va desenvolupar en ambdós grups fora de la pràctica habitual es van identificar prèviament en una fase qualitativa prèvia i es van implementar quan es consideraren factibles d'integrar en el context de l'atenció primària.

També és una fortalesa important el fet que es compara la intervenció amb la pràctica clínica habitual en les mateixes àrees de salut on va tenir lloc la intervenció, proporcionant robustesa a la comparació entre grups. També ens agradaria destacar com a fortalesa que hem dut a terme l'estudi segons la metodologia definida per CONSORT per informar i publicar assaigs clínics. Un altre punt fort de l'estudi és que vam utilitzar la metodologia del Medical Research Council, que permet adaptar els components d'una intervenció complexa a les necessitats dels participants en funció dels resultats de l'estudi qualitatiu i, per tant, facilitar la implementació posterior als centres d'atenció primària.

En relació a les limitacions de l'estudi, cal posar de manifest que l'assaig clínic INTEGRA no va ser aleatoritzat, i aquest fet pot haver produït biaixos en la selecció dels pacients inclosos. A més, és ben sabut que els pacients que participen voluntàriament en estudis de recerca tendeixen a estar més motivats, coneixent-se aquest fenomen com l'efecte Hawthorne, fet que pot ser un biaix comú en tots els assaigs clínics en els que els pacients signen un consentiment informat¹⁰⁵.

Un altra limitació de l'estudi a tenir en compte és que es va utilitzar la tècnica Propensity Score Matching (PSM) per crear grups d'intervenció i control de pràctica habitual comparables, tenint en compte l'àrea de referència del pacient i els paràmetres clínics, però no es va tenir en compte el tractament antidiabètic de base com una covariant, i això pot generar una confusió residual perquè els pacients del grup intervenció prenen més fàrmacs hipoglucemians que aquells que es van incloure en el grup control.

A més, hi va haver un alt percentatge de pèrdues de seguiment del nostre estudi. Per aquest motiu, vam utilitzar l'anàlisi per intenció de tractar. La mida de la mostra es va ajustar a la càrrega de treball i capacitat de cada equip d'atenció primària participant en l'estudi. La validesa externa de l'estudi es va determinar per la capacitat de reclutar tants candidats com fos possible, ja que els perfils dels pacients inclosos en l'estudi mostren com a característica la baixa participació en assajos clínics, i menor adherència a les recomanacions terapèutiques.

Una altra limitació del nostre estudi rau en que vam avaluar una intervenció complexa amb múltiples components i multidisciplinària, i, per tant, no és possible determinar amb certesa quins components van contribuir més a la millora del control glucèmic, tot i que la comparació amb el grup de control ens orienta en el sentit de que l'efectivitat de la intervenció rau en la intensificació del tractament en el context de la consulta monogràfica.

A més, la intervenció no va incloure mesures específiques d'intensificació del tractament en persones socio-econòmicament desfavorides (com són ancians, persones fràgils o discapacitades) a través de visites domiciliàries per part de l'equip assistencial d'atenció primària per tal de millorar el control glucèmic en el maneig de la diabetis en aquest grup de pacients. Les visites a domicili han demostrat millorar el maneig de la DM2 millorant el control glucèmic, i millorant els factors de risc cardiovascular associats¹⁰¹. Caldrà tenir en compte aquest fet en el disseny de futures intervencions de millora de la qualitat assistencial de l'atenció a la DM2.

També podria limitar la interpretació dels resultats el fet que en el nostre estudi es va definir la intensificació del tractament com el canvi o addició d'un altre fàrmac antidiabètic, però no l'increment de dosi d'un mateix fàrmac o el canvi a un altre fàrmac de la mateixa classe terapèutica. Tampoc es va disposar d'informació sociodemogràfica detallada que podria condicionar un mal control com és el nivell d'estudis, l'atur, els ingressos econòmics, o la classe social¹⁰⁶. A més, no va ser possible avaluar l'adherència al tractament en el grup de pràctica clínica habitual, que és un factor relacionat de forma inversa amb resultats òptims de salut⁸⁵.

7. CONCLUSIONS

- La intervenció d'intensificació del tractament mitjançant una consulta monogràfica realitzada a l'assaig clínic pragmàtic INTEGRÀ en el marc de la pràctica clínica habitual de l'Atenció Primària del nostre país, és més eficaç en la millora del control glucèmic de les persones amb diabetis tipus 2 amb mal control previ en relació al grup de comparació que va rebre la mateixa intervenció sense la consulta monogràfica. Aquesta eficàcia es va traduir tant en la proporció de pacients que assolien els objectius de control com en la mesura de resultat de control glucèmic a l'any de la intervenció.
- En comparació amb la pràctica clínica habitual, aquesta mateixa intervenció també va ser més eficaç en la millora del control glucèmic. La proporció de pacients que van assolir un millor control glucèmic i els objectius de control d'HbA1c va ser més gran en el grup intervenció.
- La intervenció de l'estudi no es va mostrar més eficaç en el control de les concentracions de lípids (colesterol LDL, colesterol no-HDL i triglicèrids) en comparació amb el grup de control, ni tampoc en la proporció de pacients que assolien els objectius de control (establerts en les guies de l'Institut Català de la Salut).
- La intervenció de l'estudi no es va mostrar més eficaç en el control de la hipertensió arterial en el grup d'intervenció respecte al grup de control en termes d'assoliment dels objectius de pressió arterial (sistòlica < 140 mmHg, i diastòlica < 90 mmHg)

8. APLICABILITAT I FUTURES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

El principal punt fort del present estudi va ser la implementació d'una estratègia multi-component que incloïa una intervenció per part dels professionals específicament dirigida a l'abordatge de la inèrcia terapèutica en pacients amb DM2 mal controlada. A més, la resta de les intervencions van ser dissenyades a través d'una primera fase qualitativa que es va realitzar prèviament i, per tant, les intervencions que es van implementar a posteriori es consideren factibles i relativament fàcils d'integrar en el context de l'Atenció Primària de salut del nostre país.

L'estudi INTEGRA ens permet identificar els factors que dificulten el control metabòlic en pacients DM2 especialment mal controlats. Això ens permetrà definir en un futur noves estratègies per millorar l'abordatge de la DM2 des de l'atenció primària. Les intervencions, com la proposada en l'estudi INTEGRA, dirigides a la població d'alt risc, en la que han demostrat ser més efectives, podrien permetre un millor ús dels recursos, la reducció de costos en salut, i l'ús òptim dels fàrmacs.

Tot i que és possible que la potència estadística de l'estudi sigui limitada per la mida mostral i/o el nombre de clústers, l'estudi INTEGRA és el primer amb aquest concepte de tipus d'estudis intervencionistes en el nostre en l'entorn de l'Atenció Primària.

En el context actual de limitació de recursos dins del sistema de salut, cal dissenyar estratègies que ajudin a assolir els objectius de tractament desitjats, i que sigui factible implementar-les en la pràctica clínica habitual en l'àmbit d'atenció primària. La intervenció proposada per l'estudi INTEGRA va demostrar ser efectiva en la millora del control glucèmic dels pacients amb DM2 i, per tant, podria ser reproducible en el nostre àmbit assistencial.

Els resultats obtinguts podrien considerar-se un primer pas en la valoració dels beneficis d'una intervenció multicomponent que va ser capaç de posar en valor que la intensificació del tractament farmacològic porta a una millora clínicament significativa del control glucèmic. Tot i això, serien necessaris més estudis per avaluar la validesa externa dels resultats, comparant els beneficis de la intervenció amb la pràctica clínica real implementant aquesta estratègia o similars en altres països i entorns amb pacients amb característiques sociodemogràfiques i clíniques diferents i en altres sistemes de cobertura de serveis de salut.

En el futur disseny d'una estratègia d'atenció integral a la DM2 caldria tenir en compte, donat de la intervenció INTEGRA no va demostrar ser efectiva en el control dels altres factors de risc cardiovascular, que en el moment del disseny de la intervenció caldria evitar aquesta perspectiva únicament glucocentrista, i definir una intervenció tots els altres factors de risc cardiovascular modificables.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S1-S4. doi:10.2337/dc23-Sint
2. 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(6):511-520. doi:10.1016/S0213-9111(02)71973-0
3. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(4):203-211. doi:10.1016/S2213-8587(20)30402-2
4. Diabetes. Accessed February 24, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. IDF Diabetes Atlas 10th edition. Accessed October 16, 2023. www.diabetesatlas.org
6. Passa P. Diabetes trends in Europe. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(SUPPL. 3). doi:10.1002/dmrr.276
7. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(4):203-211. doi:10.1016/S2213-8587(20)30402-2
8. España lidera la prevalencia de diabetes de Europa - Canal Diabetes. Accessed April 19, 2023. <https://canaldiabetes.com/espana-lidera-la-prevalencia-de-diabetes-de-europa/>
9. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, et al. Control of Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care in Catalonia (Spain). Published online 2012. doi:10.2337/dc11-1679
10. Is diabetes mellitus correctly registered and classified in primary care? A population-based study in Catalonia, Spain. Accessed April 25, 2023. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-pdf-S1575092216301115>
11. Departament de Salut. Salut inicia el desplegament de mesuradors de glucosa a les persones amb diabetis de tipus 2. [Salutweb.gencat.cat](http://salutweb.gencat.cat). Published 2023. Accessed April 19, 2023. <https://salutweb.gencat.cat/ca/inici/nota-premsa/?id=468622>

12. Mata-Cases M, Vlachos B, Real J, et al. Trends in the Degree of Control and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes in a Primary Care Setting in Catalonia During 2007–2018. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12. doi:10.3389/fendo.2021.810757
13. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S19-S40. doi:10.2337/dc23-S002
14. Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia*. 2022;65(11):1770. doi:10.1007/S00125-021-05625-X
15. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-255. doi:10.2337/db16-0806
16. Prasad RB, Groop L. Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities. *Genes (Basel)*. 2015;6(1):87. doi:10.3390/GENES6010087
17. Sbraccia P, D'Adamo M, Guglielmi V. Is type 2 diabetes an adiposity-based metabolic disease? From the origin of insulin resistance to the concept of dysfunctional adipose tissue. *Eat Weight Disord*. 2021;26(8):2429-2441. doi:10.1007/s40519-021-01109-4
18. Bilous R, Donnelly R, Idris I. Handbook of Diabetes. *Handb Diabetes*. Published online April 16, 2021. doi:10.1002/9781118976074
19. Miguel Baena-Díez J, Peñafiel J, Subirana I, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis on behalf of the FRESCO Investigators*. *Diabetes Care*. 2016;39:1987-1995. doi:10.2337/dc16-0614
20. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ486
21. de Jong M, Woodward M, Peters SAE. Duration of diabetes and the risk of major cardiovascular events in women and men: A prospective cohort study of UK Biobank participants. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188. doi:10.1016/J.DIABRES.2022.109899
22. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metab Syndr Obes*. 2014;7:169-183. doi:10.2147/DMSO.S61438

23. Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, 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):289-298. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02872.x
24. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151(6):394-403. doi:10.7326/0003-4819-151-6-200909150-00137
25. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ*. 2016;17(8):1001-1010. doi:10.1007/S10198-015-0742-5
26. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-1966. doi:10.1007/S00125-022-05787-2
27. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, Schünemann HJ, Eccles MP. Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci*. 2012;7(1). doi:10.1186/1748-5908-7-62
28. Cases MM, Artola Menéndez S, Díez Espino J, et al. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica*. 2020;11(02):41-76. doi:10.26322/2013.7923.1505400531.03
29. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Supplement_1):S5-S10. doi:10.2337/DC24-SREV
30. Navarro-Pérez J. E S P E C I A L E S Guías de práctica clínica sobre diabetes. *Diabetes Práctica*. 2014;05(02):49-96. Accessed April 19, 2023. www.semfyec.es
31. Vlachos B, Mata-Cases M, Fernandez-Camins B, Romera Liébana L, Barrot-de la Puente J, Franch-Nadal J. Adherence to the therapeutic guidelines recommendations among the people with type 2 diabetes mellitus and obesity, frailty, or recent diagnosis, attended in primary health care centers in Spain: A cross-sectional study. *Front Med*. 2023;10. doi:10.3389/FMED.2023.1138956
32. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes , 2022 . A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Published online 2022:1925-1966.

33. Pérez JFC, Sánchez JJA, Guisasola FÁ, et al. Guía de la diabetes tipo 2: recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. Published online 2011. Accessed October 27, 2023. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=692023&info=resumen&idioma=SPA>
34. Peterson KA, Radosevich DM, O'connor PJ, et al. Improving Diabetes Care in Practice Findings from the TRANSLATE trial. Published online 2008. doi:10.2337/dc08
35. García-Molina L, Lewis-Mikhael AM, Riquelme-Gallego B, Cano-Ibáñez N, Oliveras-López MJ, Bueno-Cavanillas A. Improving type 2 diabetes mellitus glycaemic control through lifestyle modification implementing diet intervention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2020;59(4):1313-1328. doi:10.1007/S00394-019-02147-6
36. Lingvay I, Sumithran P, Cohen R V., le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet (London, England).* 2022;399(10322):394-405. doi:10.1016/S0140-6736(21)01919-X
37. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. Published online 2022. doi:10.2337/dc23-S003
38. Rushforth B, McCrorie C, Glidewell L, Midgley E, Foy R. Barriers to effective management of type 2 diabetes in primary care: qualitative systematic review. *Br J Gen Pract.* 2016;66(643):e114-e127. doi:10.3399/BJGP16X683509
39. Análisis del proceso asistencial de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y comorbilidad asociada atendidos en el Sistema Nacional de Salud en España: una perspectiva de los profesionales médicos. Estudio IMAGINE. Accessed April 21, 2023. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-ofthalmologia-321-pdf-S0014256515002830>
40. Pautes per a l'harmonització Del Tractament Farmacològic de La Diabetis Mellitus Tipus 2.; 2047. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/diabetis-mellitus-tipus2/pautes-harmonitzacio-diabetis-mellitus-tipus2-v3.pdf
41. Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS 2020. Accessed April 25, 2023. <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020/>
42. Hinder S, Greenhalgh T. "This does my head in". Ethnographic study of self-management by people with diabetes. *BMC Health Serv Res.* 2012;12(1):83. doi:10.1186/1472-6963-12-83

43. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, et al. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. *Diabetes Care*. 2020;44(1):258-279. doi:10.2337/DCI20-0053
44. Berenguera A, Molló-Inesta À, Mata-Cases M, et al. Understanding the physical, social, and emotional experiences of people with uncontrolled Type 2 diabetes: a qualitative study. Published online 2016. doi:10.2147/PPA.S116173
45. Janes R, Titchener J, Pere J, Pere R, Senior J. Understanding barriers to glycaemic control from the patient's perspective. *J Prim Health Care*. 2013;5(2):114-122. doi:10.1071/hc13114
46. Świątoniowska-Lonc N, Tański W, Polański J, Jankowska-Polańska B, Mazur G. Psychosocial Determinants of Treatment Adherence in Patients with Type 2 Diabetes-A Review. Published online 2021. doi:10.2147/DMSO.S308322
47. Piragine E, Petri D, Martelli A, Calderone V, Lucenteforte E. Adherence to Oral Antidiabetic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(5). doi:10.3390/JCM12051981/S1
48. Vlachó B, Simarro FL, Mata-Cases M, et al. Adherence to antidiabetic treatment among patients managed in primary care centres in Spain: the INTENSE study. *Prim Care Diabetes*. 2022;16(6):760-767. doi:10.1016/J.PCD.2022.10.004
49. Park J, Kim Y. The Effect of Hypertension, Diabetes, and Hyperlipidemia on Medication Intake and Adherence: Analysis from Korean Health Panel Survey 2014-2017. *Iran J Public Health*. 2023;52(2):340-349. doi:10.18502/IJPH.V52I2.11887
50. Phillips LS, Branch J, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135(9):825-834. doi:10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00012
51. Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(1):3-12. doi:10.1016/J.PCD.2016.09.003
52. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(1):103-112. doi:10.1111/dom.13045
53. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10. doi:10.1177/2042018819844694

54. Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(11):1495-1502. doi:10.1185/03007995.2013.833089
55. Khunti K, Wolden ML, Larsen Thorsted B, Andersen M, Davies MJ. Clinical Inertia in People With Type 2 Diabetes A retrospective cohort study of more than 80,000 people. Published online 2013. doi:10.2337/dc13-0331
56. Conthe P, Mata M, Orozco D, et al. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;91(1):108-114. doi:10.1016/J.DIABRES.2010.10.002
57. Ampudia-Blasco FJ, Palanca A, Trillo JL, Navarro J, Real JT. Therapeutic inertia in patients with type 2 diabetes treated with non-insulin agents. *J Diabetes Complications.* 2021;35(3). doi:10.1016/J.JDIACOMP.2020.107828
58. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc).* 2012;138(9):377-384. doi:10.1016/j.medcli.2011.07.023
59. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo MET, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ.* 2012;345(7878). doi:10.1136/BMJ.E6341
60. Iversen MM, Nefs G, Tell GS, et al. Anxiety, depression and timing of insulin treatment among people with type 2 diabetes: Nine-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *J Psychosom Res.* 2015;79(4):309-315. doi:10.1016/J.JPSYCHORES.2015.07.004
61. MAURICIO D, MENEGHINI L, ORSI E, et al. Change in Insulin Dose and HbA1c by Geographical Region—Results from the Diabetes Unmet Need with Basal Insulin Evaluation (DUNE) Study. *Diabetes.* 2018;67(Supplement_1). doi:10.2337/DB18-1037-P
62. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(10). doi:10.1136/bmjopen-2019-031281
63. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9833):2252-2261. doi:10.1016/S0140-6736(12)60480-2
64. Molló À, Vlachos B, Gratacòs M, et al. Impact of a multicomponent healthcare intervention on glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: The INTEGRA study.

Diabetes Obes Metab. 2023;25(4):1045-1055. doi:10.1111/DOM.14951

65. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes-2023 S10 Diabetes Care. 2023;46. doi:10.2337/dc23-S001
66. Yee Tak Yu E, Yuk Fai Wan E, Siu Cheung Fung C, et al. Five-Year Effectiveness of the Multidisciplinary Risk Assessment and Management Programme-Diabetes Mellitus (RAMP-DM) on Diabetes-Related Complications and Health Service Uses: A Population-Based and Propensity-Matched Cohort Study To evaluate the 5-year effectiveness of a multidisciplinary Risk Assessment and Management Programme-Diabetes Mellitus (RAMP-DM) in primary care patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2018;41. doi:10.2337/dc17-0426
67. Seidu S, Bodicoat DH, Davies MJ, et al. Evaluating the impact of an enhanced primary care diabetes service on diabetes outcomes: A before-after study. Prim Care Diabetes. 2017;11(2):171-177. doi:10.1016/j.pcd.2016.09.005
68. Lee SWH, Chan CKY, Chua SS, Chaiyakunapruk N. Comparative effectiveness of telemedicine strategies on type 2 diabetes management: A systematic review and network meta-analysis. Sci Rep. 2017;7(1). doi:10.1038/S41598-017-12987-Z
69. Zhang J, Ji X, Xie J, Lin K, Yao M, Chi C. Effectiveness of synchronous teleconsultation for patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Diabetes Res Care. 2023;11(1):3180. doi:10.1136/BMJDR-2022-003180
70. Molló À, Vlachó B, Gratacòs M, et al. A multicomponent health care intervention is associated with improved glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes compared with routine care: The INTEGRA study. Diabetes Obes Metab. Published online 2023. doi:10.1111/DOM.15250
71. Feldman BS, Cohen-Stavi CJ, Leibowitz M, et al. Defining the role of medication adherence in poor glycemic control among a general adult population with diabetes. PLoS One. 2014;9(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0108145
72. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes among Adults in the United States, 1988-2012. JAMA - J Am Med Assoc. 2015;314(10):1021-1029. doi:10.1001/jama.2015.10029
73. McEwen LN, Bilik D, Johnson SL, et al. Predictors and Impact of Intensification of Antihyperglycemic Therapy in Type 2 Diabetes: Translating Research into Action for Diabetes (TRIAD). Diabetes Care. 2009;32(6):971. doi:10.2337/DC08-1911

74. Powell RE, Zaccardi F, Beebe C, et al. Strategies for overcoming therapeutic inertia in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(9):2137-2154. doi:10.1111/DOM.14455
75. Seitz P, Rosemann T, Gensichen J, Huber CA. Interventions in primary care to improve cardiovascular risk factors and glycated haemoglobin (HbA1c) levels in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes, Obes Metab.* 2011;13(6):479-489. doi:10.1111/J.1463-1326.2010.01347.X
76. Seidu S, Walker NS, Bodicoat DH, Davies MJ, Khunti K. A systematic review of interventions targeting primary care or community based professionals on cardio-metabolic risk factor control in people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;113:1-13. doi:10.1016/J.DIABRES.2016.01.022
77. 77. Andreozzi F, Candido R, Corrao S, et al. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12(1). doi:10.1186/S13098-020-00559-7
78. Blonde L, Aschner P, Bailey C, Ji L, Leiter LA, Matthaehi S. Gaps and barriers in the control of blood glucose in people with type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2017;14(3):172. doi:10.1177/1479164116679775
79. Murphy ME, Byrne M, Galvin R, Boland F, Fahey T, Smith SM. Improving risk factor management for patients with poorly controlled type 2 diabetes: a systematic review of healthcare interventions in primary care and community settings. *BMJ Open.* 2017;7(8). doi:10.1136/BMJOPEN-2016-015135
80. Mata-Cases M, Cos-Claramunt FX, Morros R et al. Abordatge de La Diabetis Mellitus Tipus 2. *Guies de Pràctica Clínica i Material Docent (N_ 15).*; 2013. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm.%0D>
81. Basudev N, Crosby-Nwaobi R, Thomas S, Chamley M, Murrells T, Forbes A. A prospective randomized controlled study of a virtual clinic integrating primary and specialist care for patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2016;33(6):768-776. doi:10.1111/DME.12985
82. Tang PC, Overhage JM, Chan AS, et al. Online disease management of diabetes: engaging and motivating patients online with enhanced resources-diabetes (EMPOWER-D), a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20(3):526-534. doi:10.1136/AMIAJNL-2012-001263

83. Jameson JP, Baty PJ. Pharmacist collaborative management of poorly controlled diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Am J Manag Care*. 2010;16(4):250-255. Accessed October 18, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20394460/>
84. Jovanovic L. Closing the gap: effect of diabetes case management on glycemic control among low-income ethnic minority populations: the California Medi-Cal type 2 diabetes study. *Diabetes Care*. 2004;27(1):95-103. doi:10.2337/DIACARE.27.1.95
85. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. A structured self-monitoring of blood glucose approach in type 2 diabetes encourages more frequent, intensive, and effective physician interventions: results from the STeP study. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(8):797-802. doi:10.1089/DIA.2011.0073
86. Hirst JA, Stevens RJ, Farmer AJ. Changes in HbA1c level over a 12-week follow-up in patients with type 2 diabetes following a medication change. *PLoS One*. 2014;9(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0092458
87. Verstappen WHJM, Van Der Weijden T, Grimshaw J, Winkens R, Grol RPTM. Block design allowed for control of the Hawthorne effect in a randomized controlled trial of test ordering. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:1119-1123. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.03.009
88. Hood KK, Hilliard M, Piatt G, Ievers-Landis CE. Effective strategies for encouraging behavior change in people with diabetes. *Diabetes Manag (Lond)*. 2015;5(6):499. doi:10.2217/dmt.15.43
89. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Missed appointments and poor glycemic control: an opportunity to identify high-risk diabetic patients. *Med Care*. 2004;42(2):110-115. doi:10.1097/01.MLR.0000109023.64650.73
90. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, et al. Patient adherence improves glycemic control. *Diabetes Educ*. 2005;31(2):240-250. doi:10.1177/0145721705274927
91. Zafar A, Davies M, Azhar A, Khunti K. Clinical inertia in management of T2DM. *Prim Care Diabetes*. 2010;4(4):203-207. doi:10.1016/J.PCD.2010.07.003
92. Hidalgo Rodríguez A, Martín Enguix D, Aguirre Rodríguez JC, Sánchez Cambronero M. Role of therapeutic inertia in glycemic control according to individualized objectives in a cohort of patients with type 2 diabetes. Results from CONCARDIA2. *Endocrinol Diabetes y Nutr (English ed)*. 2022;69(7):458-465. doi:10.1016/J.ENDIEN.2022.07.003
93. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive

- glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-1589.
doi:10.1056/NEJMOA0806470
94. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14(1):1-10. doi:10.1186/S12933-015-0260-X/TABLES/3
95. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-4140. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAD192
96. Furler J, O'Neal D, Speight J, et al. Supporting insulin initiation in type 2 diabetes in primary care: results of the Stepping Up pragmatic cluster randomised controlled clinical trial. *BMJ.* 2017;356:783. doi:10.1136/BMJ.J783
97. Cases MM, Artola Menéndez S, Díez Espino J, et al. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica.* 2020;11(02):41-76. doi:10.26322/2013.7923.1505400531.03
98. Seidu S, Cos X, Brunton S, et al. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. *Prim Care Diabetes.* 2022;16(2):223-244. doi:10.1016/J.PCD.2022.02.002
99. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487-493. doi:10.2337/DCI19-0066
100. Addendum. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S125-S150. *Diabetes Care.* 2021;44(9):2183-2185. doi:10.2337/DC21-AD09A
101. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S111-S124. doi:10.2337/DC21-S009
102. Coll de Tuero G, Dalfó i Baqué A de la FVWM, Gibert i Llorach E, Isnard Blanchar MM, Martínez Alonso V P, Vilaubi JM, Roca-Cusachs Coll A, Salleras Marcó N de la S, A. I. . . *Guies de Pràctica Clínica i Material Docent, Núm. 6.; 2012.*
https://ics.gencat.cat/web/.content/Documents/assistencia/gpc/guia_hta.pdf

103. Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol*. Published online 2023. doi:10.1038/s41569-023-00877-z
104. Reach G, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A, Ceriello A. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2017;43(6):501-511. doi:10.1016/J.DIABET.2017.06.003
105. Saturni S, Bellini F, Braido F, et al. Randomized Controlled Trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;27(2):129-138. doi:10.1016/J.PUPT.2014.01.005
106. Gonzalez-Zacarias AA, Mavarez-Martinez A, Arias-Morales CE, Stoicea N, Rogers B. Impact of Demographic, Socioeconomic, and Psychological Factors on Glycemic Self-Management in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Public Heal*. 2016;4:195. doi:10.3389/FPUBH.2016.00195

10. ANNEX 1

PROYECTE INTEGRÀ

VERSIÓN 5.0 DE 7 DE ENERO DE 2019

Título del estudio

Estudio INTEGRÀ: estrategia de INTervención intEgral en pacientes con mal control Glucémico de la diabetes mellitus tipo 2 en el Àmbito de Atención PRIMARIA

Investigadores principales

- Àngels Molló
- Dídac Mauricio

Investigadores colaboradores

- Bonaventura Bolívar
- Josep Franch
- Manel Mata
- Wifredo Ricart
- Anna Berenguera

PROJECTE INTEGRAL

Resumen

La intensificación del tratamiento del control glucémico y de otros factores de riesgo (lípidos y presión arterial, hábito tabáquico y ejercicio físico) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha mostrado beneficios en términos de complicaciones asociadas a la enfermedad.

En el contexto actual de limitación de recursos y accesibilidad a la atención especializada, se plantea como estrategia de mejora las acciones dirigidas a incrementar las competencias de los profesionales de Atención Primaria.

Siguiendo esta línea de pensamiento, nos planteamos realizar un tipo de intervención basada en dos estrategias de intervención en atención primaria.

La hipótesis del estudio se basa en la intervención por parte de un equipo de atención primaria mediante una estrategia integral de detección de los pacientes inadecuadamente controlados, la introducción de una consulta monográfica de diabetes mellitus tipo 2, con soporte especializado a distancia, y la introducción de otras medidas de aproximación para vencer las barreras al tratamiento, por parte de los pacientes y los profesionales, en la aproximación a la evaluación y orientación del manejo de casos con deficiente control glucémico es efectiva en el control de la glucemia y otros parámetros de control metabólico y control de factores de riesgo, y es coste-efectiva.

El objetivo principal del estudio es determinar si el control glucémico, medido por la concentración media de la HbA1c del paciente deficientemente controlado con DM2, mejora cuando es evaluado y tratado en el ámbito de atención primaria mediante la estrategia integral propuesta en el estudio

El proyecto INTEGRA comprende todo el proceso de desarrollo de un estudio de intervención en pacientes con DM tipo 2 en el ámbito de la atención primaria del Institut Català de la Salut (ICS). El proyecto incluye no sólo el estudio de intervención sobre pacientes con DM tipo 2 y control glucémico deficiente, sino que incluye también la fase 1 (estudio de investigación cualitativa) en la que se identificarán aquellas estrategias determinadas como viables en la supresión de las barreras al tratamiento y que se incorporarán al estudio de intervención propiamente dicho.

El objetivo de la fase 1 es determinar los factores de los participantes y del contexto que pueden condicionar el desarrollo y la implementación de una estrategia de intervención específica en pacientes con mal control glucémico de la diabetes tipo 2 en atención primaria.

La fase 2 consiste en un estudio de intervención cuasi-experimental, controlado, en el que participarán todos los sujetos con DM2 y deficiente control glucémico de 6 centros de atención primaria. El estudio de intervención con tres brazos: grupo control; grupo intervención 1 (consulta monográfica + acciones complementarias surgidas de la fase 1 + formación a las profesionales en abordaje de la diabetes mellitus tipo 2) y grupo intervención 2 (acciones complementarias surgidas de la fase 1 + formación a los profesionales en abordaje de la diabetes mellitus tipo 2) que se detallan en el proyecto al igual que la frecuencia e intervenciones planificadas para cada visita. El estudio comprenderá 6 centros de intervención y 3 centros control situándose en Lérida, Girona y Barcelona.

La duración prevista del estudio es de 24 meses, dedicándose los 6 primeros meses a la fase previa y el diseño definitivo de la intervención. El periodo de reclutamiento se realizará durante 6 meses, y el periodo de seguimiento será de 12 meses por cada paciente (total 2 años de duración).

El estudio se realizará teniendo en cuenta aspectos éticos y las consideraciones prácticas que requiere la intervención del proyecto INTEGRA.

Índice

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	
1. Preámbulo	4
2. Justificación	7
3. Hipótesis	8
4. Objetivos principal y secundarios	9
2. MATERIAL Y MÉTODOS	
1. Tipo de estudio	9
2. Descripción del proceso del estudio	9
3. FASE 1	
1. Justificación	10
2. Objetivo principal	10
3. Metodología y métodos	11
4. FASE 2	
1. Diseño del estudio	16
2. Selección de pacientes	16
3. Selección de los centros	17
4. Descripción de la intervención	18
5. Variables del estudio	19
6. Calendario de recogida de las variables	23
7. Cálculo de la muestra	24
8. Aleatorización	24
9. Análisis estadístico	24
10. Criterios de retirada y análisis previo de las retiradas/abandonos	27
11. Duración aproximada del periodo de reclutamiento	28
5. DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN	
1. Desarrollo del estudio	29
2. Descripción de las visitas	29
6. ASPECTOS ÉTICOS	
1. Consideraciones generales	39
2. Información al paciente y consentimiento informado	39
3. Acceso a los datos	39
4. Póliza de seguro	39

I. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Preámbulo

La diabetes es una enfermedad crónica con un gran impacto socioeconómico, tanto por su elevada prevalencia, como por las complicaciones crónicas y el exceso de mortalidad que conlleva. Los costes elevados asociados a la enfermedad y el impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias hacen que actualmente sea objetivo de planes de salud y estrategias gubernamentales. Los beneficios del control adecuado de la DM2 y de los factores de riesgo cardiovascular relacionados, especialmente, presión arterial y lípidos, están unánimemente aceptados. Sin embargo, numerosos estudios muestran que no se consiguen los objetivos terapéuticos en una proporción elevada de pacientes. En nuestro país, el grupo GEDAPS de Catalunya ha publicado recientemente la evolución de los indicadores asistenciales desde 1993 a 2007 (1), que pone en evidencia la intensificación del cuidado de estos pacientes y la mejoría de numerosos indicadores especialmente en la exploración, niveles de HbA1c, colesterol, presión arterial y algunas complicaciones, como la retinopatía, úlceras de pie y amputaciones. Estos datos se han visto corroborados en el estudio ECONTROL, un estudio transversal realizado también en Catalunya en 2009 y recientemente publicado (2), con una base poblacional de más de 3.700.000 personas entre las que se identificó a 286.000 pacientes con DM2 en la historia clínica informatizada, se obtuvieron resultados muy similares (valorando los intervalos de confianza de los valores) a los anteriormente comentados. De acuerdo con los datos publicados por el grupo GEDAPS en Catalunya, en lo referente al control de la glucemia los valores de HbA1c han mejorado progresivamente: 7,7% en 1993 y 6,8% en 2007. Debido a que los valores de HbA1c en el estudio GEDAPS no fueron estandarizados a los valores de DCCT, el resultado de 2007 fue en realidad similar al del estudio ECONTROL, que era 6,85% antes de la estandarización y 7,15% tras la conversión a las unidades DCCT. Lo mismo ocurrió con las cifras de presión arterial y los niveles de colesterol total; así los valores medios de control de la PA en este estudio fueron similares a los observados por el GEDAPS en 2007: 66% vs 66% de los pacientes con PA \leq 140/90 mmHg, y 31,7% vs 35% con PA \leq 130/80 mmHg y también los de pacientes con colesterol total \leq 200 mg/dl, 63,5% vs 64,2%, respectivamente. A destacar que en cuanto al control glucémico, un 20,4% de los pacientes tenían valores de HbA1c $>$ 8% y un 5% por encima del 10%. Estos son pacientes en los que se deberían priorizar las intervenciones de los profesionales para reducir el riesgo de complicaciones crónicas, especialmente las complicaciones tardías.

Intervenciones de mejora de la atención a la diabetes

En el metanálisis de Tricco et al (3) sobre 98 ensayos clínicos con pacientes aleatorizados y 48 ensayos en los que se aleatorizaron los centros (*clusters*) y en los que se evaluaron estrategias de mejora de la calidad, se observaron reducciones significativas de la HbA1c (-0,37%), de colesterol LDL (0,1 mmol/L), la presión arterial sistólica y diastólica (3,13 y 1,55 mm Hg), siendo más beneficiosas cuando el valor inicial de las variables era más elevado. Concretamente, en el caso de la HbA1c, cuando ésta era superior al 8%. Como consecuencia, los autores recomiendan una selección cuidadosa de los pacientes y centrarse en los peor controlados (3). También se observaron mejoras en diferentes indicadores intermedios (cribado de retinopatía, de nefropatía y del pie, tratamiento con aspirina o antihipertensivos), pero no en el tratamiento con estatinas, el abandono del tabaquismo o el control de la hipertensión. De los 10 grupos de estrategias valoradas, de un total de 117 utilizadas, las que se dirigieron a los profesionales y la organización fueron el *feedback* de las auditorías (incluyendo el número de pacientes que no tienen alguna prueba o actividad realizada), la formación de los profesionales y los cambios organizativos como los registros electrónicos, los recordatorios al clínico o la gestión de casos y, finalmente, los incentivos financieros. Todas ellas mostraron beneficios, aunque en algunos casos el intervalo de confianza incluía el 0, por lo que no fueron estadísticamente significativas (3).

Inercia terapéutica como causa de control deficiente

La inercia terapéutica, definida como la ausencia de inicio o de intensificación del tratamiento cuando está indicado (4), es, junto a la falta de adherencia de los pacientes, una de las principales causas de mal de control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2. La falta de intensificación o inercia cuando el control glucémico es insuficiente, generalmente una HbA1c > 7%, puede impedir o retrasar los beneficios de un tratamiento adecuado; sin embargo, en algunos casos existen motivos que justifican que no se intensifique el tratamiento. El equilibrio entre inercia (no tomar decisiones cuando son necesarias) y el sobretreatmento (intensificar el tratamiento cuando no va a aportar beneficios sustanciales al paciente) nos debe llevar a individualizar los objetivos (5,6). Para ello, deberemos tener en cuenta las características de los pacientes que se pueden beneficiar de unas intervenciones, que no siempre tienen evidencias de beneficios a largo plazo y, en cambio, los someten a riesgos innecesarios (6-8). Sin embargo, no hay duda de que existen unas cifras de HbA1c límite, que deberían ser siempre motivo de mejora. El riesgo de complicaciones crónicas se incrementa de manera exponencial con valores por encima del 8%, y sobre todo, del 10%. Tal como sugiere el metanálisis de Tricco, se deberían priorizar las intervenciones en los pacientes con HbA1c > 8% (3).

¿Con qué valores de HbA1c se intensifica el tratamiento?

Clásicamente, se cita el estudio de Brown et al (9) en EEUU, en el que se observó que se insulinizaba con valores de 9,6% y después de una media de 8,2 años con HbA1c por encima del 7%. Pero también en el paso de dieta y ejercicio a un antidiabético oral, el paso más fácil, se hacía con valores de 8,6% y después de 2,5 años con mal control. En dos estudios recientes realizados en nuestro medio, los cambios terapéuticos también se realizaron con valores de HbA1c muy superiores al 7%. En el estudio DIAMOND, realizado en 1.202 pacientes con DM2 de consultas de atención primaria de España, se observó que el valor medio de HbA1c cuando se pasa de monoterapia a biterapia es de 8,1%, con una mediana de 2,9 años con niveles superiores al 7% antes del cambio terapéutico (10). También en la evaluación del grupo GEDAPS de 2007 en la atención primaria de Catalunya, se estudió la inercia en 997 pacientes que tenía valores de HbA1c > 7% del total de una muestra aleatoria de 3.150 pacientes, detectándose inercia en un 33% de pacientes y siendo la HbA1c media en los que se efectuó el cambio de 8,4% (11).

Relación entre incumplimiento e inercia terapéutica

En algunos casos, el profesional no intensifica el tratamiento por la falta de cumplimiento del paciente, lo que hace que se retrase una y otra vez la decisión de intensificar el tratamiento (1,12). La interrelación entre el incumplimiento y la inercia se valoró en un estudio realizado en EEUU por Grant et al sobre 2000 pacientes con DM2 que iniciaban tratamiento farmacológico (13). Los pacientes en el cuartil inferior de cumplimiento comparados con el cuartil superior, tuvieron menos probabilidad de que se les hubiera intensificado el tratamiento (27% vs 37%) en los 12 meses siguientes a la existencia de una analítica con mal control de HbA1c. En otro estudio americano que incluyó 161.697 pacientes, se observó que incluso en los pacientes con buen cumplimiento en un 30% de casos no se intensificó el tratamiento (14).

En nuestro medio, aparte de los ya mencionados estudios DIAMOND (10) y GEDAPS (11), se ha publicado recientemente el de López-Simarro et al (15), que aborda también el cumplimiento de los pacientes. En este estudio, realizado en 320 pacientes de un centro de atención primaria, se observó una inercia terapéutica del 40,6% (para un objetivo de HbA1c < 7%) y que ésta aumentaba en pacientes de mayor edad. El incumplimiento fue del 36,1%, siendo menor en los de mayor edad; sin embargo, no se relacionó con la inercia (15). También en otra publicación del grupo del Kaiser Permanente, realizado en 161.697 pacientes, se observó que la intensificación era ligeramente menor en los pacientes mayores de 65 años que en los de 50 a 64 (73 vs 76%) (16). Finalmente, cabe esperar que una intervención orientada a mejorar el cumplimiento de los pacientes contribuiría a disminuir la inercia, aunque de momento esta aseveración está por demostrar.

Las intervenciones dirigidas a la modificación de estilos de vida usando el ejercicio en adición al consejo dietético por sí solo parece mejorar la HbA1c a los 6 y 12 meses en pacientes diabéticos

PROJECTE INTEGRAL

tipo 2. Algunos estudios han mostrado asociación estadísticamente significativa en el descenso de la HbA1c de 0,9% (IC 95%, 0,4-1,3) a los seis meses y de 1% (IC 95%, 0,4-1,3) a los doce meses de seguimiento (17). No existen datos concluyentes en referencia a los programas de tratamiento dietético de la DM2; los datos que orientan al descenso de la HbA1c después de modificación de estilos de vida parece que pueda contener sesgos importantes. Tampoco existe evidencia respecto a disminución de morbimortalidad que podamos atribuir a modificaciones de hábitos de dieta y ejercicio.

Intervenciones para reducir la inercia terapéutica

No disponemos de demasiadas publicaciones sobre intervenciones orientadas a reducir la inercia, ya que la mayoría de publicaciones de mejora lo son sobre el grado de control de los pacientes pero no miden específicamente el parámetro de la inercia. En un estudio realizado en Holanda en 1283 pacientes diabéticos hipertensos de 30 centros de atención primaria (18), se midió el impacto de una intervención basada en la implantación de una guía local, y se observaron cambios significativos en la inercia en pacientes mal controlados: de la HTA (63,3% vs 72,7% en el grupo control; $p < 0,01$), mientras que no hubo diferencias significativas en la inercia ante un control insuficiente de la hipercolesterolemia (intensificación: 89,8% vs 92,8%) o de la diabetes (42,9% vs 46,4%). En cuanto al grado de control, no hubo cambios en la HbA1c ni en las cifras de presión arterial y solo se redujo significativamente la media de colesterol en el grupo en que se intensificó el tratamiento respecto de los que no se hizo (4,8 mmol/dl vs 5,6 mmol/dl, $p < 0,001$). A destacar que hubo menos inercia en las consultas gestionadas por enfermeras que en las de los médicos (18).

La conducta de los profesionales es el principal objetivo para mejorar la inercia y el primer paso es la retroalimentación de la información (*feedback*) a los profesionales. Así, en un estudio norteamericano, publicado por el mismo grupo de Phillips (19,20), se intervino en 345 médicos residentes de las consultas externas de un centro hospitalario. La intervención consistió en el *feedback* del grado de consecución de los objetivos mediante alertas en la historia electrónica, o bien encuentros semanales de cinco minutos con otros profesionales (endocrinólogo supervisor) y la combinación de ambas, frente a un grupo control con el objetivo de reducir la inercia. Se observó que el porcentaje de pacientes en que se intensificó el tratamiento (según la definición de los autores "se hizo algo"), pasó del 35% al 52% al cabo de 3 años y el porcentaje de pacientes en que se hizo "de manera suficiente" (traducción literal de la variable del estudio) pasó de 21% al 30% (20). En cuanto al impacto en el grado de control, se observó una mejora estadísticamente significativa en el grado de control de la HbA1c (HbA1c media a los dos años de 7,5% en el grupo *feedback* vs 8,2% en el grupo control), pero no de la hipertensión ni el colesterol (19).

Finalmente, en un pequeño estudio realizado en Rochester (EEUU) en 172 pacientes diabéticos o hipertensos o hipercolesterolémicos (21), se midió el impacto de una intervención basada en la presencia de un segundo profesional (*peer review*) que evaluaba en primer lugar el grado de consecución de objetivos y cumplimiento, y proponía los cambios terapéuticos y los resultados se compararon con las consultas convencionales. A pesar de que hubo un aumento casi del doble de la intensificación de los tratamientos, no se detectó ninguna mejora en los parámetros de control al cabo de un año. La intensificación del tratamiento de la HTA fue de 51% en el de *peer review* vs 20% en el grupo control, en la hipercolesterolemia del 58% vs 25%, respectivamente y en la diabetes del 45% vs 22%. A pesar de ello, no hubo cambios en la HbA1c ni en las cifras de colesterol y solo se redujo la media de PA sistólica de 139 a 136,3 mmHg (21).

Por tanto, podemos concluir que aunque las intervenciones pueden ser eficaces en reducir la inercia, no siempre se acompañan de mejoras de los parámetros de control. Aspectos como el cumplimiento del paciente, la eficacia limitada de los propios fármacos o la falta de financiación de las medicaciones en países como EEUU pueden estar detrás de esta aparente falta de eficacia de la intensificación. Sin embargo, sigue teniendo interés conocer si una intervención específica sobre los pacientes con control muy deficiente y con una esperanza de vida elevada podría ser más efectiva que las efectuadas sobre el conjunto de los pacientes con HbA1c > 7%, ya que en algunos casos no esté justificada la intensificación del tratamiento.

2. Justificación

La intensificación del tratamiento del control glucémico y de otros factores de riesgo (lípidos y presión arterial, hábito tabáquico y ejercicio físico) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha mostrado beneficios en términos de complicaciones asociadas a la enfermedad. Actualmente, por ello, las principales guías de tratamiento de la DM2 recomiendan objetivos de control glucémico, de PA y de lípidos en línea con la evidencia disponible. Sin embargo, la realidad de la práctica real está lejos de alcanzar los objetivos deseables en un buen parte de la población con DM2 en nuestro entorno.

Esta realidad nos debería llevar a la búsqueda de estrategias que nos permitan cada vez más acercarnos a los objetivos de control, y que sea posible su implantación a nivel de la práctica real en la atención primaria de la salud.

En el contexto actual de limitación de recursos y accesibilidad a la atención especializada, se plantea como estrategia de mejora las acciones dirigidas a incrementar las competencias de los profesionales de Atención Primaria.

Siguiendo esta línea de pensamiento, nos planteamos realizar un tipo de intervención basada en una estrategia de intervención en atención primaria, coordinada con la atención especializada.

Bibliografía

1. Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J, et al. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract* 2012; 66:289-98.
2. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012; 35:774-9.
3. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9833):2252-61.
4. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001; 135(9):825-34.
5. Giugliano D, Esposito K. Clinical inertia as a clinical safeguard. *JAMA*. 2011; 305:1591-2
6. Montori VM, Fernández-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med*. 2009; 150(11):803-8.
7. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011; 154(8):554-9.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. 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(6):1364-79.
9. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1535-40.
10. Conthe P, Mata M, Orozco D, Pajuelo F, Barreto CS, Fernández-Anaya S, et al. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 91(1):108-14.
11. Mata Cases M, Roura Olmeda P, Pepió Vilaubí JM, Benito Badorrey B, Franch Nadal J, Coll de Tuero G. Actitud del médico de atención primaria ante una HbA1c>7%: Valoración de la inercia terapéutica en los pacientes con control deficiente de la evaluación Gedaps 2007 en Catalunya. *Av Diabetol*. 2010; 26 Suppl 2:9-33.
12. McEwen LN, Bilik D, Johnson SL, Halter JB, Karter AJ, Mangione CM, et al. Predictors and impact of

PROJECTE INTEGRAL

- intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: translating research into action for diabetes (TRIAD). *Diabetes Care*. 2009; 32(6):971-6.
13. Grant R, Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, Kleinman K, Soumerai SB, et al. Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management. *Diabetes Care*. 2007; 30(4):807-12.
 14. Schmittiel JA, Uratsu CS, Karter AJ, Heisler M, Subramanian U, Mangione CM, et al. Why don't diabetes patients achieve recommended risk factor targets? Poor adherence versus lack of treatment intensification. *J Gen Intern Med* 2008; 23:588-94.
 15. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138(9):377-84
 16. Karter AJ, Moffet HH, Liu J, Parker MM, Ahmed AT, Ferrara A, et al. Achieving good glycemic control: initiation of new antihyperglycemic therapies in patients with type 2 diabetes from the Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry. *Am J Manag Care* 2005; 11:262-70.
 17. Nield L, Summerbell CD, Hooper L, Whittaker V, Moore H. Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD005102
 18. van Bruggen R, Gorter K, Stolk R, Klungel O, Rutten G. Clinical inertia in general practice: widespread and related to the outcome of diabetes care. *Fam Pract*. 2009; 26(6):428-36. Epub 2009 Sep 3.
 19. Phillips LS, Ziemer DC, Doyle JP, Barnes CS, Kolm P, Branch WT, et al. An endocrinologist-supported intervention aimed at providers improves diabetes management in a primary care site: improving primary care of African Americans with diabetes (IPCAAD) 7. *Diabetes Care*. 2005; 28(10):2352-60.
 20. Ziemer DC, Doyle JP, Barnes CS, Branch WT Jr, Cook CB, El-Kebbi IM, et al. An intervention to overcome clinical inertia and improve diabetes mellitus control in a primary care setting: Improving Primary Care of African Americans with Diabetes (IPCAAD) 8. *Arch Intern Med*. 2006; 166(5):507-13.
 21. Fiscella K, Volpe E, Winters P, Brown M, Idris A, Harren T. A novel approach to quality improvement in a safety-net practice: concurrent peer review visits. *J Natl Med Assoc*. 2010;102(12):1231-6.

3. Hipòtesis

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados, una intervención integral de detección a partir de una consulta monográfica y una intervención multicomponente para mejorar la auto-eficacia de los pacientes mejora la efectividad y el coste-efectividad en el control de la glucemia y otros parámetros de control metabólico y control de factores de riesgo respecto a la práctica habitual

4. Objectius

- Principal
 - Determinar si el control glucémico, medido por la concentración media de la HbA1c del paciente deficientemente controlado con DM2, mejora cuando es evaluado y tratado en el ámbito de atención primaria mediante una de las tres estrategias integrales propuesta en el estudio
- Secundarios,
 - Determinar el porcentaje de pacientes que consiguen una concentración de HbA1c inferior a 7% e inferior a 8%
 - Determinar si el control lipídico, medido por la concentración media de colesterol LDL, colesterol no-HDL y triglicéridos presenta una mejoría con respecto al grupo control.
 - Determinar si el porcentaje de pacientes que consiguen unas concentraciones de colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, definidas en las guías del ICS (tablas REGICOR), es mejor que en el grupo control.
 - Determinar si el porcentaje de pacientes diabéticos que consiguen una medida media de PAS < 140 mmHg, y una PAD < 90 mmHg mejor que en el grupo control.

- Determinar si el proceso de control de las complicaciones crónicas asociadas a la DM2 según el protocolo del Institut Català de la Salut (ICS) (fondo de ojo, microalbuminuria, evaluación del pie: índice arterial y sensibilidad periférica) del paciente afecto DM2 transferido a la consulta monográfica es mejor que en el grupo control.
- Determinar si la autoeficacia del paciente para realizar cambios de mejora hacia los factores de riesgo es diferente entre el grupo intervención 1 y el grupo Intervención 2
- Determinar si los costes directos de la asistencia sanitaria en la atención del paciente con DM2 transferido a la consulta monográfica es diferente que en el grupo control.
- Valorar el impacto en la satisfacción y calidad de vida de los pacientes.
- Determinar si el proceso de mejora del control de factores de riesgo (tabaco y ejercicio físico) es mejor que en el grupo control. Determinar la mejora de la adecuación e intensificación del tratamiento (inercia terapéutica).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Estudio de intervención cuasi experimental, abierto y controlado, en conglomerados (cada CAP será un conglomerado) sobre la metodología asistencial en el paciente con DM2 mal controlado en el ámbito de la atención primaria. Modelo case management (estrategias dirigidas a los sistemas de salud).

2. Descripción del proceso del estudio

El proyecto INTEGRÀ comprende todo el proceso de desarrollo de un estudio de intervención en pacientes con DM tipo 2 en el ámbito de la atención primaria del Institut Català de la Salut (ICS). El proyecto comprende no sólo el estudio de intervención sobre pacientes con DM tipo 2 y control glucémico deficiente, sino que incluye también la fase previa en la que se identificarán aquellas estrategias determinadas como viables en la supresión de las barreras al tratamiento y que se incorporarán al estudio de intervención propiamente dicho.

La fase previa (fase 1) comprende el estudio mediante metodología de investigación cualitativa de las potenciales estrategias a implantar en el estudio de intervención que suponga una ayuda para vencer las barreras que encuentra tanto el paciente como los profesionales en el tratamiento de la diabetes. Por tanto, el diseño definitivo del estudio de intervención que aquí se propone no será su versión definitiva hasta haber concluido esta fase previa del proyecto.

En la valoración de la intervención, la población de estudio está formada por pacientes con DM2 en el ámbito de atención primaria, en 3 áreas diferentes de referencia del ICS, en Lleida, Barcelona, Girona. Se seleccionarán 3 áreas básicas de salud (ABS) por área para cada uno de los grupos intervención y para el grupo control, así pues en el estudio participaran un total de 9 áreas básicas de salud. Los centros intervención, se seleccionarán teniendo en cuenta otro centro de atención primaria de características similares al centro de atención primaria de una misma área geográfica. Existirán 6 centros pertenecientes a los grupos de intervención (GInt), 3 centros para el GInt1 y 3 para el GInt2. Se valorará que los pacientes de los grupos sean comparables en edad, sexo, duración de la DM2, IMC, concentración de HbA1c, TA y perfil lipídico.

Existirán dos grupos intervención

El GInt 1: conforma básicamente la consulta monográfica de diabetes. Los profesionales de atención primaria de esta consulta realizarán una evaluación completa del caso, tanto por parte del médico como de la enfermera, y emitirán un conjunto de recomendaciones de manejo del caso, conjuntamente con el equipo especializado de Endocrinología y Nutrición a través de un entorno telemédico, como puede ser el EndoBloc u otras herramientas de telecomunicación. La estrategia de recomendación incluirá, en base a las guías del ICS, medidas de manejo dirigidas a la optimización de la glucemia, la presión arterial y del perfil lipídico, factores de riesgo y control

PROJECTE INTEGRAL

de las complicaciones. La intervención también incluirá elementos complementarios de soporte a los profesionales y pacientes, que se seleccionaran a partir de los resultados de la fase cualitativa previa a la intervención, como la formación en técnicas de coaching para el abordaje de estilos de vida saludable al paciente diabético mal controlado.

El GIInt 2 es una intervención multicomponente dirigida al profesional y al paciente. Los profesionales recibirán una formación de las guías de práctica clínica, una formación en técnicas de coaching para el abordaje de estilos de vida saludable al paciente diabético mal controlado. Los pacientes tendrán a su disposición una página web con información relevante y rigurosa sobre la diabetes y recibirán periódicamente mensajes vía sms para la adherencia a estilos de vida saludable.

El grupo control estará formado por 3 áreas básicas de salud (ABS), una en cada área geográfica, de las mismas características que las ABS para los grupos de intervención. En estos grupos se seguirá el control habitual por el médico de familia y enfermera según el protocolo actual del ICS. Los datos del grupo control serán obtenidos a partir del SIDIAPI

El estudio será aprobado por el Comité local de ética y de investigación clínica (CEIC). Se informará a todos los participantes en el grupo de intervención, que deberán firmar el consentimiento.

Por tanto, el desarrollo del estudio INTEGRAL incluye dos fases claramente diferenciadas:

- Fase 1: Estudio de los factores de los participantes y del contexto que pueden condicionar el desarrollo y la implementación de la estrategia INTEGRAL (estudio cualitativo)
- Fase 2: Desarrollo y evaluación de un ensayo clínico comunitario con dos brazos intervención y un grupo control.

Estas dos fases se explicaran detalladamente a continuación.

3. FASE I: ESTUDIO DE LOS FACTORES DE LOS PARTICIPANTES Y DEL CONTEXTO QUE PUEDEN CONDICIONAR EL DESARROLLO Y LA IMPLEMENTACIÓN DE LA ESTRATEGIA INTEGRAL (ESTUDIO CUALITATIVO)

1. JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de un ensayo clínico implica un reto para los investigadores y las intervenciones deben estar diseñadas teniendo en cuenta las perspectivas de los profesionales y los pacientes para que el estudio presente el mínimo de complicaciones posibles. En este sentido diferente bibliografía recomienda un estudio cualitativo para planear cuidadosamente y diseñar una intervención que tenga en cuenta todos los componentes esenciales para que sea aceptable, adaptable y sostenible al contexto donde se realiza (1-3).

2. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo de la fase 1 es determinar los factores de los participantes y del contexto que pueden condicionar el desarrollo y la implementación de una estrategia de intervención específica en pacientes con mal control glucémico de la diabetes tipo 2 en atención primaria.

Por tanto, los resultados y las evidencias obtenidas en esta fase 1 serán de gran utilidad para modelizar y diseñar la intervención. En esta fase se invitará a participar a los distintos actores con diabetes mal controlada en atención primaria (profesionales de atención primaria y pacientes), para identificar las posibles barreras y elementos facilitadores para la puesta en marcha de la misma. Ello contribuirá al diseño de una intervención flexible, dinámica, adaptada a los participantes y al contexto y facilitará una implementación adecuada en las diferentes Áreas Básicas de Salud.

Qué	Identificar las barreras y facilitadores sobre el tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 por parte de profesionales y los pacientes en el ámbito de atención primaria para determinar los factores que puedan
-----	---

	condicionar el desarrollo y la implementación de una estrategia de intervención específica en pacientes con mal control glucémico.
A qué o quién	Profesionales de Atención Primaria Usuarios de Atención Primaria de entre 30 y 80 años
Dónde	3 Áreas Básicas de Salud (Girona, Lleida y Barcelona)
Cuándo	Las entrevistas individuales (usuarios) y la metodología del Health Consensus (profesionales) se realizarán en Noviembre de 2014.
Porqué	Es fundamental tener en cuenta las experiencias y percepciones de los profesionales y los usuarios de AP, para diseñar una intervención específica para pacientes con mal control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2 puede contribuir a conocer información sobre el profesional y sobre el paciente El profesional: <ul style="list-style-type: none"> • Explorar las creencias, barreras y estrategias de un profesional para el control de la diabetes en pacientes mal controlados • Conocer cómo puede aumentar la motivación para la participación en el estudio • Aportar estrategias para el reclutamiento y adherencia a los componentes clave del estudio El paciente: <ul style="list-style-type: none"> • Explorar las percepciones, creencias y barreras que llevan a un paciente a no conseguir un control de su enfermedad • Aumentar la aceptabilidad, sostenibilidad y adaptación de la intervención en cada contexto • Aportar estrategias para el reclutamiento y adherencia a los componentes clave del estudio • Mejorar la sensibilidad cultural y la relevancia social para la población diana del estudio lo que puede aumentar las probabilidades de cambios positivos
Cómo	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes diabéticos mal controlados • En el caso de la población diana, se llevará a cabo una investigación cualitativa fenomenológica, en el que se exploraran las experiencias subjetivas de la persona en su vida cotidiana, que son el resultado de sus procesos de aprendizaje y socialización • Profesionales de Atención Primaria • Profesionales de Atención Primaria se aplicará el modelo del Health Consensus que es una estrategia que facilita a los expertos aproximarse y valorar el enfoque de los impulsores de la temática a debate

3. METODOLOGÍA

Estudio con metodología cualitativa y modelo de Health Consensus

Metodología

El enfoque teórico escogido para esta fase exploratoria en el caso de los pacientes, es la perspectiva fenomenológica (4), en la que se profundiza en las experiencias individuales y subjetivas de la persona en su vida cotidiana. Para los profesionales de Atención Primaria se aplicará el modelo del Health Consensus que es una estrategia que facilita a los expertos aproximarse y valorar el enfoque de los impulsores de la temática a debate. Este método será liderado y ejecutado por un grupo de estudio del AQUAS (Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya).

Métodos

PROJECTE INTEGRAL

El grado de interpretación de los datos será interpretativo. El grado de enculturación de los investigadores será ETIC y el grado de participación de los informantes será como informantes y verificando los resultados.

Àmbito

Participaran 3 Àreas Básicas de Salud (ABS) (Girona, Lleida y Barcelona) de Cataluña.

Participantes:

Se llevará a cabo el estudio con dos tipos de participantes:

Población diana de la intervención y profesionales sanitarios y contexto organizativo

Muestreo

La selección de los participantes se realizará a través de personas conocedoras del contexto. El muestreo será intencionado y razonado. Se buscará la representatividad del discurso para conseguir la máxima riqueza informativa y la comprensión del fenómeno en profundidad. La muestra puede evolucionar y cambiar por diversos motivos: 1) los informantes seleccionados no aportan datos suficientes para el conocimiento profundo de la modelización y operativización de la intervención 2) Surgen nuevos informantes 3) Emergen informantes que podrían aportar información de otros aspectos concretos sobre el tema de estudio(5).

El muestreo diseñado para este estudio es teórico(5), teniendo en cuenta las características de los participantes:

(i) Personas diabéticas

Representantes de la población diana segmentando por ámbito geográfico (criterio de homogeneidad) y género, edad, años con diabetes, tipo de tratamiento (insulinizado o no), apoyo familiar y nivel de instrucción como criterios de heterogeneidad. También se realizarán entrevistas a pacientes expertos en los Centros de Atención Primaria dónde los haya.

(ii) Profesionales sanitarios y contexto organizativo

Participarán profesionales de AP que estén directamente involucrados en el control de la diabetes (enfermeras y médicos).

Estrategias para el reclutamiento

Una persona del equipo investigador contactará por teléfono con los referentes o coordinadores de la investigación establecidos previamente en cada ABS. Estos referentes se pondrán en contacto con los posibles participantes teniendo en consideración los aspectos éticos pertinentes en cada caso: representantes de la población diana y profesionales sanitarios.

Los participantes se leerán la hoja de información del estudio y se dispondrán de tiempo para pensar si desean participar en el estudio. Los participantes que acepten participar en el estudio deberán firmar el consentimiento el día antes de que se realice la actividad.

Técnicas de generación de la información

En cada una de las Áreas Básicas de Salud se realizarán:

PERSONAS DIABÉTICAS

• **Entrevistas semi-estructuradas**

Se realizarán de 5 a 10 entrevistas semi-estructuradas a población de estudio en cada una de las ABS establecidas. Las entrevistas serán de unos 45-60 minutos de duración. Se realizarán en el lugar accesible para los informantes y habrá una entrevistadora(6). Como técnica de recogida de información se utilizó la entrevista semi-estructurada (técnica adecuada para clarificar los dominios o los factores centrales del estudio y desarrollar hipótesis preliminares). La técnica de entrevista es especialmente útil cuando interesa recoger la visión subjetiva de los actores sociales, máxime cuando se desea explorar los diversos puntos de vista representantes de las diferentes posturas que pudieran existir en torno a lo investigado (6).

En la **tabla 1** se adjunta la guía temática de las entrevistas referida a los objetivos específico de la investigación(1;7;8).

Guion de preguntas para las entrevistas a los pacientes

<p>Entrevistas a población diana</p> <p>¿Cómo cambió su vida cuando le diagnosticaron diabetes? Describa sus experiencias con el control y tratamiento de la diabetes en el último año</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dieta y nutrición - Actividad física - Adherencia farmacológica - Manejo del estrés y la ansiedad - Síntomas y complicaciones - Cuidado recibido - Control de la presión arterial <p>¿Cómo describiría su control y cuidado en relación a la diabetes? ¿Cuáles fueron las principales complicaciones que encontró en relación a la diabetes durante el último año?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dieta (encuentros familiares, viajes, vigilar con la comida) - Vida personal - Tratamiento - Hiper/hipoglucemia - Miedos y ansiedades en relación a las complicaciones - Complicaciones tardanas como (ojo, riñón, pies, infarto, ictus, amputaciones) - Miedos y ansiedades en relación a las complicaciones <p>Aspectos específicos del manejo de la medicación</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Algunas veces tiene dificultades para tomar la medicación? - ¿A qué atribuye estas dificultades? (factores económicos, médicos, personales, tratamiento...etc) - ¿Cómo intenta superar estos problemas? - ¿Actualmente utiliza algún sistema que le ayude a controlar la medicación? <p>¿Qué tipo de ayuda o recursos han sido de mayor ayuda para controlar la diabetes?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Familia y amigos - Profesionales de Atención Primaria - Páginas web - Documentación <p>Describa su experiencia durante las últimas visitas al Centro de Atención Primaria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Experiencia con el médico de familia - Mensajes de los consejos de los profesionales de AP <p>¿Cómo cree que puede mejorar su control a la diabetes? ¿Qué cree que debería mejorar de su Centro de Atención Primaria en relación al control de la enfermedad?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Profesionales de atención primaria - Oficinas de farmacia - Más recursos dónde consultar el control de su enfermedad - Especialistas <p>Aspectos específicos de aceptabilidad, adaptabilidad de la intervención Competencias básicas de las TICs y su posible utilización</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Disponen de teléfono móvil para comunicarse de forma habitual? Utiliza el sistema de mensajería instantánea o Whatsapp? - ¿Disponen de ordenador para navegar por internet? - ¿Utiliza internet para localizar información concreta que le interesa? - ¿Utiliza como medio de comunicación internet para hablar con sus amigos, familiares u otras personas (chats, foros, etc) - ¿Le gustaría recibir información vía teléfono móvil o por internet de consejos sobre su enfermedad?

PROJECTE INTEGRAL

¿Desea añadir alguna cosa más?

Las entrevistas individuales se grabarán en audio o video, previo consentimiento informado y posteriormente se transcribirán. Se propone la realización de todo el trabajo de campo cualitativo por parte de dos entrevistadoras en todas las ABS.

Las entrevistadoras tendrán un cuaderno de campo donde realizarán anotaciones y al terminar la entrevista, harán un resumen con las ideas clave expresadas durante la entrevista. Se tendrán en cuenta los diferentes perfiles de discursivos con la intención de conseguir la saturación.

Para compensar el tiempo y la dedicación a la investigación, se gratificará a las personas participantes con una compensación simbólica, tipo tiquete de transporte o bien botella de aceite.

PROFESIONALES DE ATENCIÓN PRIMARIA

- **Modelo del Health Consensus liderado por el grupo AQuAS para los profesionales de atención primaria.** Este modelo impulsa la temática a debate. Es un modelo inspirado en la metodología Delphi que permite participar de manera asíncrona a un grupo extenso de expertos para establecer un consenso, en el caso que nos ocupa, sobre el abordaje terapéutico que necesita el paciente diabético mal controlado.

Esta herramienta se basa en la utilización de las tecnologías de la información y la comunicación para facilitar la participación de ámbitos que habitualmente no pueden hacerlo por razones espacio-temporales, permiten acelerar los procesos de diseño, participación, consenso y difusión del conocimiento generado mediante: a) la participación de profesionales de todo el territorio, b) una amplia participación de personas de diversos colectivos, c) una participación escalable y gradual.

El modelo de Health Consensus será liderado por el grupo AQuAS (L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya).

Tabla 2- Cuadro resumen de adecuación metodológica: participantes, muestreo y técnicas de generación de la información

Participantes	Variables para el muestreo	Técnicas de generación información
Población de estudio	Género Edad Nivel de instrucción Años con diabetes Tipo de tratamiento Apoyo familiar	5-10 Entrevistas individuales semi-estructuradas
Profesionales sanitarios	Ámbito geográfico Perfil profesional (enfermeras y médicos) Género Edad Años de experiencia profesional	Modelo Health Consensus

Plan de análisis

Se realizará un análisis sociológico del discurso de la información obtenida en las entrevistas (4;9). Se realizarán las transcripciones literales de las sesiones grabadas, enmascarando y anonimizando los datos identificativos de los informantes. Tras sucesivas lecturas de las transcripciones(10) como corpus textual único y la formulación de las intuiciones preanalíticas, se analizará la posición social desde la que hablan los usuarios y los profesionales para luego analizar las fracciones discursivas, determinadas por la posición respecto al tema (posiciones discursivas). Posteriormente, se generará una interpretación global del texto en función de los objetivos de la investigación, que ordene la totalidad del discurso y conecte con el contexto (configuraciones simbólicas). Se procederá al análisis internalista de los textos, buscando atractores semánticos y cadenas asociativas (configuraciones semánticas), con la ayuda del programa Atlas-Ti. Finalmente, se reconstruirá el discurso y se complementará la información con el análisis del modelo del Health Consensus para completar la información de la población diana con los profesionales de Atención Primaria. El proceso de análisis se triangulará entre personas del equipo investigador.

Criterios de calidad y rigor

En el desarrollo del estudio se seguirán los criterios de rigor de la investigación cualitativa propuestos por diversos autores(11;12).

- La adecuación entre las preguntas de investigación y la metodología escogida
- La descripción detallada del contexto, los participantes y del proceso de la investigación (estrategias de selección de los participantes, procedimientos utilizados para generar la información, procedimientos de análisis y saturación de la información) para garantizar la validez de los resultados.
- La reflexividad del equipo investigador sobre todo el proceso de la investigación, y también sobre los supuestos previos de los investigadores y el análisis de sus posibles influencias en la investigación.
- La verificación reflexiva de los resultados del análisis y la verificación de los participantes (disposición de los resúmenes de las transcripciones de las entrevistas para su verificación y aceptación)
- La triangulación metodologías, de datos (fuentes y técnicas) y del análisis por parte de diferentes investigadores (para establecer un acuerdo sustancial en los resultados y plantear exploraciones alternativas a algunos de ellos)
- Ilustrar los resultados con textos específicos y relevantes que apoyen las interpretaciones
- El cuaderno de campo y el equipo investigador para favorecer la reflexividad y la validez

Bibliografía

- (1) Behavioural interventions for type 2 diabetes: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009;9(21):1-45.
- (2) Paul G, Smith SM, Whitford D, O'Kelly F, O'Dowd T. Development of a complex intervention to test the effectiveness of peer support in type 2 diabetes. *BMC Health Serv Res* 2007;7:136.
- (3) Rowlands G, Sims J, Kerry S. A lesson learnt: the importance of modelling in randomized controlled trials for complex interventions in primary care. *Fam Pract* 2005 Feb;22(1):132-9.
- (4) Richards L, Morse J. *Readme first for a User's guide to Qualitative Methods*. California: Sage Publications; 2007.
- (5) Tuckett AG. Qualitative research sampling: the very real complexities. *Nurse Res* 2004, : 2004;12:47-61.
- (6) Lambert SD, Loiselle CG. Combining individual interviews and focus groups to enhance data richness. *J Adv Nurs* 2008 Apr;62(2):228-37.

PROJECTE INTEGRA

- (7) Beverly EA, Hultgren BA, Brooks KM, Ritholz MD, Abrahamson MJ, Weinger K. Understanding physicians' challenges when treating type 2 diabetic patients' social and emotional difficulties: a qualitative study. *Diabetes Care* 2011 May;34(5):1086-8.
- (8) Chan KC, Wong L, Chan DB. Design of a large scale community-based self-management system for diabetes mellitus. *Stud Health Technol Inform* 2012;182:58-66.
- (9) Pope C, Ziebland S, Mays N. Qualitative research in health care. Analysing qualitative data. *BMJ* 2000 Jan 8;320(7227):114-6.
- (10) MacLean LM, Meyer M, Estable A. Improving accuracy of transcripts in qualitative research. *Qual Health Res* 2004 Jan;14(1):113-23.
- (11) Mays N, Pope C. Qualitative research in health care. Assessing quality in qualitative research. *BMJ* 2000 Jan 1;320(7226):50-2.
- (12) Tuckett AG. Part II. rigour in qualitative research: complexities and solutions. *Nurse Res* 2005;13(1):29-42.
- (13) Blonde L, Parkin CG. Internet resources to improve health care for patients with diabetes. *Endocr Pract* 2006 Jan;12 Suppl 1:131-7.
- (14) Kaufman N. Internet and information technology use in treatment of diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2010 Feb;(166):41-6.
- (15) Hussein WI, Hasan K, Jaradat AA. Effectiveness of mobile phone short message service on diabetes mellitus management; the SMS-DM study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 Oct;94(1):e24-e26.
- (16) Riaz T, Riaz H, Hussain SA, Kherani D. SMS reminders- future in self-care management of diabetes mellitus? *Diabetol Metab Syndr* 2012;4(1):31.
- (17) Huffman MH. Health coaching: a fresh approach for improving health outcomes and reducing costs. *AAOHN J* 2010 Jun;58(6):245-50.
- (18) Wolever RQ, Dreusicke M, Fikkan J, Hawkins TV, Yeung S, Wakefield J, et al. Integrative health coaching for patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Educ* 2010 Jul;36(4):629-39.
- (19) Wubben DP, Vivian EM. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2008 Apr;28(4):421-36.

4. FASE 2: DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LA ESTRATEGIA INTEGRAL

1. Diseño del estudio

Estudio de intervención cuasi-experimental, controlado, de grupos paralelos, en el que participarán todos los sujetos con DM2 y deficiente control glucémico de 13 centros de atención primaria.

2. Selección de los pacientes

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de DM2, según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de uno o más años de duración conocida.
- Edad entre 30 y 80 años (ambas incluidas).
- HbA1C igual o superior a 9% (DCCT) en la última analítica realizada en los 12 meses previos al estudio.
- No cambios en los tratamientos que puedan influir en la variable principal en los últimos 3 meses antes de la inclusión.
- Aceptación y firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Negativa del paciente a participar o cualquier otra condición que no permita firmar el consentimiento informado
- Otros tipos de diabetes: diabetes tipo 1, gestacional y las secundarias a otras causas
- Tratamiento con fármacos que interfieran con el metabolismo hidrocarbonado (corticoides, etc.)
- Esperanza de vida menor a 2 años.
- Tratamiento actual por neoplasia maligna, diferente del cáncer basocelular o epidermoide de piel.
- Enfermedad mental grave o demencia.
- Insuficiencia cardíaca en clase III o IV (NYHA).
- Trasplante renal o tratamiento actual con diálisis.
- Abuso de drogas o alcohol.
- Gestación o deseo de gestación.
- Lactancia.
- Tratamiento con glucocorticoides de uso sistémico crónico o durante los 2 meses previos a la inclusión en el estudio.
- Tratamiento con fármacos para adelgazar durante los dos meses previos.
- Tratamiento con inmunosupresores.
- Hemoglobinopatías o anemia crónica conocida (Hb < 8 g/dL) .
- Índice de masa corporal > 45 mg/kg² (1)
- Participación en ensayos clínicos con fármacos.
- Condiciones que impidan al paciente seguir y completar el protocolo.
- Pacientes que actualmente se visiten con el endocrinólogo para el control de su diabetes.

3. Selección de los centros:

Criterios de inclusión:

- Experiencia en el uso del programa e-cap superior a 5 años para optimizar el uso del programa informático como fuente de información e intervención (avisos, alertas, etc.)
- Centros con más de 10 UBA para poder obtener un número elevado de sujetos de estudio
- Centros de ámbitos territoriales distintos para aumentar la validez externa del estudio
- Participación mayoritaria de los profesionales del centro

La decisión de participar en el estudio será del equipo directivo. Será conveniente detectar aquellos profesionales que se nieguen a participar en el estudio y registrarlo.

Los ámbitos de estudio son:

1. **Lleida:** dos ABS para el grupo intervención 1, dos para el grupo intervención 2 y el hospital de referencia (Hospital Univesitari de Lleida Arnau de Vilanova). También se seleccionará una ABS control
2. **Girona:** una ABS para el grupo intervención 1, otra para el grupo intervención 2 y el hospital de referencia (Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta). También se seleccionará una ABS control
3. **Barcelona:** dos ABS para el grupo intervención 1, dos para el grupo intervención 2 y el hospital de referencia. También se seleccionará una ABS control.

PROJECTE INTEGRAL

4. Descripción de la intervención

Intervención en el Grupo Intervención 1:

La intervención en el GIInt1 se realizará mediante una estrategia múltiple integrada que comprende los siguientes niveles:

Tipo de intervención y descripción	
Profesional	<p>Consulta monográfica:</p> <ul style="list-style-type: none"> Esta consulta será llevada a cabo por personal del propio Centro de Atención Primaria y siempre que sea posible por el profesional médico responsable del CAP de la ruta asistencial de la diabetes tipo 2, dado que la organización ya es proclive a definir estas figuras. La consulta monográfica se realizará en uno o dos días semanales en función del tamaño muestral. La intervención incluirá una visita de 15 minutos por paciente por el profesional sanitario. La consulta monográfica no pretende en ningún momento suplir la función del médico de familia o enfermera del paciente, sino ayudarlo a detectar, planificar y mejorar el abordaje de estos pacientes.
	<p>Formación básica en guías de práctica clínica</p> <p>Plataforma de comunicación entre profesionales. EndoBloc.</p> <ul style="list-style-type: none"> Comunidad virtual de práctica clínica entre profesionales. El objetivo de esta plataforma es mejorar la atención y poder optimizar la gestión de recursos sanitarios en esta especialidad y territorio. De esta forma, los profesionales de la consulta monográfica tendrían una comunicación especial con el endocrinólogo de referencia. La plataforma es un instrumento de detección, gestión y creación de conocimiento que permite el intercambio de conocimiento entre los profesionales y que se puede acceder desde cualquier lugar a cualquier momento.
	<p>Programa de formación de 7 horas en coaching de modalidad grupal a los profesionales de AP para tratar contenidos teóricos prácticos sobre los siguientes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estrategias para la escucha activa Estrategias para la comunicación sin juicio de valor Estrategias de ayuda para la autogestión de habilidades para la diabetes, hipertensión e hiperlipidemia Proveer soporte social y emocional Estrategias para motivar a los cambios de estilo de vida Estrategias para la adherencia a la medicación Estrategias para acceder a los recursos comunitarios <p>Actualización de la formación para la revisión y evaluación de casos prácticos abordados en la consulta a partir de la estrategia de coaching. Programa de formación de 2 horas para actualización y revisión de la formación abordada en el mes 0</p>
Paciente	<p>Basado en un modelo multinivel ecológico-social</p> <p>Creación de una plataforma web consta de diferentes componentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Newsletters: Las recomendaciones se basan en las guías de práctica clínica y se van dando instrucciones sobre cómo cambiar sus estilos de vida. Comunidad virtual de pacientes para potenciar el apoyo mutuo Link directo a webs de interés para la información a los pacientes: CAPSE, fórum clínico y recursos webs como diferentes asociaciones de diabéticos. Link directo a otras experiencias de pacientes con diabetes a partir de dipex.es
	<p>Intervención basada en envío de mensajes telefónicos a los pacientes recordando estrategias para promover el cambio de comportamiento en relación a la diabetes.</p> <ul style="list-style-type: none"> Envío de SMS regulares animando al cambio y mantenimiento de estilos vida Envío de un mensaje 1 vez/semana durante los tres primeros meses

Grupo intervención 2:

Intervención multicomponente dirigida a los profesionales y a los pacientes que comprende los siguientes niveles:

	Tipo y descripción de la intervención
Profesional	<p>Programa de formación de 7 horas en coaching de modalidad grupal a los profesionales de AP para tratar contenidos teóricos prácticos sobre los siguientes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estrategias para la escucha activa ▪ Estrategias para la comunicación sin juicio de valor ▪ Estrategias de ayuda para la autogestión de habilidades para la diabetes, hipertensión y hiperlipidemia ▪ Proveer soporte social y emocional ▪ Estrategias para motivar a los cambios de estilo de vida ▪ Estrategias para la adherencia a la medicación ▪ Estrategias para acceder a los recursos comunitarios
	<p>Actualización de la formación para la revisión y evaluación de casos prácticos abordados en la consulta a partir de la estrategia de coaching.</p> <p>Programa de formación de 2 horas para actualización y revisión de la formación abordada en el mes 0</p>
	<p>Formación básica en guías de práctica clínica</p>
	<p>Plataforma de comunicación entre profesionales ex.: EndoBloc</p>
Paciente	<p>Basado en un modelo multinivel ecológico-social</p> <p>Creación de una plataforma web consta de diferentes componentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Newsletters: Las recomendaciones se basan en las guías de práctica clínica y se van dando instrucciones sobre cómo cambiar sus estilos de vida. ▪ Comunidad virtual de pacientes para potenciar el apoyo mutuo ▪ Link directo a webs de interés para la información a los pacientes: CAPSE, fórum clínico y recursos webs como diferentes asociaciones de diabéticos. ▪ Link directo a otras experiencias de pacientes con diabetes a partir de dipex.es
	<p>Intervención basada en envío de mensajes telefónicos a los pacientes recordando estrategias para promover el cambio de comportamiento en relación a la diabetes.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Envío de SMS regulares animando al cambio y mantenimiento de estilos vida ▪ Envío de un mensaje 1 vez/semana durante los tres primeros meses

Grupo Control

El grupo control estará formado por diferentes centros dónde se ha seguido el control habitual por el médico de familia y enfermera según el protocolo actual del ICS. Los datos del grupo control serán obtenidos a partir del SIDIAP.

5. Variables de estudio*Variable principal de evaluación:*

La variable principal es la concentración en sangre de la HbA1c después de haber realizado la intervención.

Variables secundarias:

- PAS y PAD
- IMC

PROJECTE INTEGRAL

- Perfil lipídico que incluye triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL y colesterol no HDL
- Detección de complicaciones microvasculares y macrovasculares
- Factores de riesgo: tabaquismo y sedentarismo
- Costes directos generales
- Registro de episodios de hipoglucemia graves

Variables secundarias de comparación entre grupos intervención

- Sedentarismo
- Satisfacción y calidad de vida de los pacientes
- Satisfacción profesionales
- Adecuación e intensificación del tratamiento
- Costes directos especiales
- PAMS

Definición de las variables

- Edad.
- Altura y peso e IMC
- Duración de la diabetes
- Medicaciones y dosis (incluyendo la insulina)
- Media de dos tomas de la PA sentado, realizada siempre con el mismo aparato. En SIDIAP será la media de las dos últimas tomas existentes en el periodo de estudio o la última
- Hábito tabáquico: último registro activo en el e-cap.
 - Fumador/ No fumador/ Ex fumador
- Evaluación de la pluripatología a través de:
 - CRG (Clinical Risk Group) ya identificado en la historia clínica informatizada del paciente.
 - Número de problemas de salud activos diferentes como proxi de multimorbilidad.
- Evaluación complicaciones microvasculares a partir del registro del programa e-cap:
 - Retinopatía diabética: Definición según códigos CIM-10: E11.3, H36.0.
 - Nefropatía diabética:
 - Albuminuria: definición a partir de de la última determinación del cociente albúmina-creatinina con un valor ≥ 30 mg/g durante el período de estudio.
 - Insuficiencia Renal Crónica: Definición a partir de los resultados del filtrado glomerular estimado por MDRD < 60 .
 - Neuropatía diabética: Se elimina del estudio por no presentar datos fiables en el correspondiente diagnóstico (E11.4, G59.0, G60.9, G62.9, G63.2, G90.9, G99.0).
- Evaluación complicaciones macrovasculares:

- Cardiopatía isquémica: Definición según presencia de los códigos CIE-10 activos (I20, I20.0, I20.1, I20.8, I20.9, I21, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9, I22, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I23, I23.0, I23.1, I23.2, I23.3, I23.4, I23.5, I23.6, I23.8, I24, I24.0, I24.1, I24.8, I24.9, I25, I25.0, I25.1, I25.2, I25.3, I25.4, I25.5, I25.6, I25.8, I25.9).
- Enfermedad cerebrovascular: Accidente Vascular Cerebral (AVC): Definición según presencia de los códigos CIE-10 activos (I63, I63.0-I63.9, I64, I67.9, I69, I69.3, I69.4, I69.8, G45, G45.0, G45.1, G45.2, G45.8, G45.9, G46, G46.0-G46.8).
- Arteriopatía periférica: Definición según presencia del código CIE-10: I73.9.
- Insuficiencia cardíaca (IC): Definición según los códigos CIE-10: I11.0, I13.0, I13.2, I50, I50.0, I50.1, I50.9.
- Evaluación sedentarismo a través del cuestionario Versión española del Brief Physical Activity Assessment Tool (BPAAT). Como identificar la inactividad física en atención primaria: validación de las versiones catalana y española de 2 cuestionarios breves (2).
- Variables de laboratorio de acuerdo con los procedimientos estándar del laboratorio de referencia:
 - HbA1c (DCCT)
 - Hemograma
 - Función renal: Creatinina, filtrado glomerular (CKD-EPI), excreción urinaria de albúmina en muestra de la mañana (mg/g creatinina)
 - Función hepática: ALT, AST, Fosfatasa alcalina (FA), γ -glutamyl transferasa (GGT)
 - Perfil lipídico: Colesterol total, Colesterol HDL, Triglicéridos y cálculo del colesterol LDL y del colesterol no HDL.
- Los costes sanitarios se determinan en dos niveles:
 - Costes a partir de la base de datos SIDIAP:
 - Medicación utilizada: costo por paciente por mes de la medicación prescrita de acuerdo a los precios marcados por el Ministerio de Sanidad
 - Pruebas de laboratorio, basado en los precios que figuran en la cartera de servicio del ICS
 - Pruebas complementarias
 - Coste profesional de acuerdo con el sueldo de los profesionales implicados o el coste de las visitas
 - Derivaciones
 - Incapacidad temporal
 - Tiras reactivas
 - Costes a preguntar directamente al paciente: Coste de la atención urgente y consultas externas Ingresos hospitalarios
- La satisfacción del paciente con el tratamiento, que se evaluará mediante el cuestionario DTSQs (3)
- Evaluación de la calidad de vida de los pacientes diabéticos a través del EsDQOL (4)
- Evaluación de la satisfacción de los profesionales sanitarios antes y después de las acciones propuestas por el estudio.

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

PROJECTE INTEGRAL

- Evaluación de la inercia terapéutica a través del cuestionario creado por la Redgedaps.
- Registro de los episodios de hipoglucemia graves (hipoglucemia que requiere de la intervención de una tercera persona para su recuperación).
- Evaluación de la autogestión de la enfermedad (cuestionario Patient Activation Measure-PAMS)

Para la obtención de dichas variables de estudio se utilizarán las siguientes fuentes de información:

- Información del eCAP y SIDIAP
- Información recogida en el cuaderno de recogida de datos (CRD)

6. Calendario de recogida de las variables

Información a recoger	Grupo intervención (1 y 2)				Fuente	Fuente	
	Visitas						Mes 0 y Mes 12
	Mes 0	Mes 3	Mes 6	Mes 12			
Criterios Inclusión/Exclusión	1 1 2	1 1 2	1 1 2	1 1 2	CRD	§	
Sociodemográficas y Antecedentes de comorbilidades: 1. Edad, altura, género, peso, IMC, duración de la DM, medicación (ppio activo y dosis), etc... 2. Pluripatología (CRG)	1 1 2	1	1	1 1 2	eCAP	§	
Variable principal: HbA1c	1 1 2	1	1	1 1 2	CRD	§	
Perfil lipídico y otras variables de laboratorio: Colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, no-HDL, Urea, Creatinina, Filtrado Glomerular, Albúmina orina, AST, ALT, FA, GGT TAS/TAD	1 1 2	1	1	1 1 2	eCAP	§	
Hábito tabáquico	1 1 2	1	1	1 1 2	eCAP CRD	§	
Sedentismo¹	1 1 2	1 1 2	1	1 1 2	CRD		
Detección de complicaciones macrovasculares: <i>Cardiopatía isquémica, AVC, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca</i>	1 1 2	1	1	1 1 2	eCAP	§	
Detección de complicaciones microvasculares crónicas <i>Retinopatía diabética, nefropatía diabética (albuminuria, insuficiencia renal), neuropatía diabética.</i>	1 1 2	1	1	1 1 2	eCAP	§	
Costes: <i>Coste de la medicación, pruebas de laboratorio, pruebas complementarias, coste del personal (visitas), derivaciones, IT</i>	1 1 2			1 1 2	eCAP	§	
Costes: <i>Atención urgente, consultas externas y ingresos hospitalarios.</i>	1 1 2			1 1 2	CRD		
Satisfacción y Calidad de vida de los pacientes² DISQs / EuroQoL	1 1 2		1	1 1 2	CRD		
Satisfacción de los profesionales Cuestionario específico				1 1 2			
Adherencia e intensificación/adherencia del tratamiento		1 1 2	1		CRD		
Registro de episodios de hipoglucemia graves	1 1 2	1	1	1 1 2	CRD	SIDIAP	
Cuestionario PAMS "Patient Activation Measure" (instrument de evaluación del automanejo de la enfermedad)	1 1 2	1 1 2		1 1 2	CRD		

1: Versión española del Brief Physical Activity Assessment Tool
2: Diabetes treatment satisfaction questionnaire y EuroQoL.

7. Cálculo de la muestra

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta inferior a 0.2 en un contraste bilateral, hacen falta 42 pacientes en cada grupo (intervención y control) para detectar una diferencia igual o superior a 1 unidad (5) entre los dos grupos. Se asume que la desviación estándar común es 1.46 (6). Se asume una tasa de pérdidas de seguimiento del 20%.

Considerando que cada médico/enfermera de cada UBA coordinara a sus pacientes diabéticos, corregiremos por la posible contaminación entre individuos asignando cada EAP a intervención o a control y teniendo en cuenta el efecto diseño. Según un estudio de nuestro grupo (ref del estudio eControlDM), consideramos que cada UBA aportará 15 individuos diabéticos con HbA1c > 9 %, y asumimos que el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para Atención Primaria es 0.05 (7), resultando en un efecto diseño de 1.7, por lo que el tamaño muestral necesario será $42 * 1.7 = 72$ individuos en cada grupo. Necesitaremos 10 UBAS con 15 individuos en cada una.

Teniendo en cuenta que serán 3 EAPs de intervención y 3 EAPs de control con unos 10 UBAs de media por EAP y 15 individuos por UBA, dispondremos finalmente de unos 900 individuos, tamaño muestral suficiente para conseguir los objetivos del estudio.

El tamaño muestral se ha realizado con el programa GRANMO v.7.12 (IMIM, Barcelona).

8. Aleatorización

No procede. Se obtendrán todos los pacientes DM2 mal controlados de los centros seleccionados.

9. Análisis Estadístico

▪ Consideraciones generales

En este estudio se comparará el grupo intervención 1 control del paciente DM2 deficientemente controlado evaluado y orientado en una consulta monográfica atención primaria de diabetes mellitus (de apoyo al equipo de atención primaria del paciente), con el grupo intervención 2, intervención multicomponente y finalmente con el grupo control.

Todos los datos se introducirán, verificarán y archivarán en una base de datos creadas específicamente para este estudio. Los investigadores principales serán los responsables del análisis de los datos.

Todos los análisis se efectuarán con pruebas bilaterales con un nivel nominal de significación de 0,05. No obstante si las comparaciones dan un valor de p inferior a 0,10 también se comentarán como indicativas de tendencias. Los análisis exploratorios se aplicarán cuando sea necesario.

▪ Datos analizados

Todos los datos de todos los sujetos del estudio serán incluidos en el análisis.

▪ Características de los pacientes

Las razones para el abandono del estudio se resumirán en cada grupo y se registrarán en el CRD. Dado que es un estudio clínico real y de largo desarrollo se prevé una pérdida de pacientes de un 20%.

Las características de los pacientes se medirán a la inclusión de los mismos y se resumirán en cada grupo de tratamiento y en la muestra general. El resumen se basará en un análisis descriptivo (media, desviación estándar, tamaño de la muestra, mediana, mínimo y máximo) de los parámetros cuantitativos (en el caso que no se distribuyan de forma normal se describirá a parte la mediana y el rango intercuartílico) y la indicación de la frecuencia de los parámetros categóricos restantes. Las comparaciones entre grupos se basarán en un test t para muestras no apareadas o un test de la chi-cuadrado. En el caso de que no se cumpla la distribución Normal, se utilizarán contrastes no paramétricos. Los resultados de estos análisis pueden ser útiles para evaluar si se precisan nuevos análisis para ajustar el posible desequilibrio en las características basales de los pacientes

No se considerará estructura jerárquica de los datos.

- **Análisis de la variable principal y variables secundarias**

- **Variable principal**

La variable principal se ha fijado como la diferencia de HbA1c entre la visita final y la visita basal. Se evaluará la diferencia en cuanto a la evolución de HbA1c según grupos mediante el contraste t-Student apareado o en caso de no cumplir la asunción de normalidad por el contraste no paramétrico adecuado.

Si en el apartado descriptivo del estudio se observan diferencias en cuanto a las características de los pacientes de cada grupo, se ajustará una regresión lineal de la variable principal (evolución del parámetro durante el estudio). Esta regresión lineal se ajustará por las variables detectadas en el apartado descriptivo; o se evaluará la posibilidad de ajustar el modelo mediante el ajuste de un *propensity score*. Para todos los modelos se estudiará la distribución de los residuos así como el coeficiente de determinación (R^2), con el objetivo de comprobar el correcto ajuste.

- Análisis suplementarios al análisis principal

Tal y como se realizó en el estudio de Vinagre et al (6), se prevé repetir los análisis anteriores según los siguientes grupos de pacientes: a) género (hombres/mujeres), b) edad superior a 65 años ($<65/\geq 65$ a) y c) según cotas de control de HbA1c ($<10\%/\geq 10\%$).

A parte interesará conocer la prevalencia de pacientes que tras el seguimiento consiguieron obtener una concentración de HbA1c inferior al 7%. Se calculará una variable categórica (No, Sí) y se ajustará una regresión logística introduciendo el efecto de los grupos en estudio (como variable *dummy*) y los principales factores que se determinen asociados al objetivo del 7% en un análisis descriptivo anterior o ajuste del *propensity score*. Se estudiará el poder de discriminación (estadístico C y curva ROC) y calibración (prueba de Hosmer & Lemeshow) para los modelos finales.

Este modelo sólo será válido en el caso que los pacientes a nivel basal sean equiparables (tengan HbA1c parecidas a nivel basal). En caso contrario se estudiará la asociación mediante el contraste no paramétrico Wilcoxon.

PROJECTE INTEGRAL

Objetivos secundarios.

- 1.- Determinación del porcentaje de pacientes con concentraciones inferiores al 7% y 8%.
 - Se estudiarán dichos porcentajes en la muestra global, como en los subgrupos detallados en el apartado de análisis suplementarios del análisis del objetivo principal.
 - Dichos porcentajes, también se estandarizarán según la población diabética catalana. De forma complementaria se calculará el número necesario de pacientes a seguir según el protocolo estudiado para conseguir control del parámetro (7% y 8%).
 - A partir del estudio de costes, se calculará el coste necesario para conseguir un paciente en control del parámetro en cada uno de los grupos.
- 2.- Determinación de la mejora del control lipídico, colesterol LDL, colesterol no-HDL y triglicéridos.
 - Se determinará para cada uno de los parámetros que se considera control (según los protocolos clínicos). Una vez determinado, se evaluará para cada paciente si tras el estudio se daba la condición de control o no (variable categórica: sí/no).
 - Ajustaremos un modelo logístico para el control de cada uno de los parámetros.
- 3.- Determinar el porcentaje de pacientes que alcanzan concentraciones de colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos según las guías del ICS.
 - Para cada grupo de estudio se calculará el porcentaje de pacientes que alcanzan las concentraciones estándar. Se calculará también el intervalo de confianza (teniendo en cuenta que se trata de una variable dicotómica).
 - Se compararán dichos porcentajes entre cada uno de los grupos, para poder discriminar entre los grupos que alcanzan y aquellos que no alcanzan los parámetros estandarizados.
- 4.- Determinación de pacientes diabéticos que consiguen un media de TAS/TAD < 140/90.
 - Este punto se analizará como el punto anterior.
- 5 – Determinación si el control de complicaciones crónicas es diferente entre grupos.
 - Se estudiará si cada uno de los controles de las diferentes complicaciones es diferente entre grupos mediante una prueba de Chi-cuadrado o Fisher.
 - Si detectamos que dichos controles dependen de las características de los pacientes, la determinación de las posibles diferencias entre grupos se estudiará a partir de una regresión logística ajustando por dichas características.
- 6 – Grado de satisfacción de los usuarios y de los profesionales.
 - Se describirá el grado de satisfacción de los usuarios (en cuanto al tratamiento) y de los profesionales según un cuaderno creado específicamente para este estudio.
 - Se compararán los ítems de estos cuestionarios según los grupos de estudio.
- 7 – Determinación de si el proceso de mejora del control de factores de riesgo (tabaco y ejercicio físico) en la consulta monográfica (GInt1) mejora comparándola con el GInt 2 y con la práctica clínica habitual (GCon).

- Se evaluará mediante los cuestionarios validados EuroQoL las diferencias en los principales parámetros según ambos grupos.
- 8 – Calidad de vida relacionada con la salud.
- Utilizando el cuestionario EuroQol se compararán los diferentes parámetros resumen según los grupos en estudio en cada una de las visitas programadas.
 - Se ajustará un modelo multivariante al parámetro resumen con los principales factores de confusión y ajuste, debido que la CVRS depende en gran parte de las características de los pacientes.
 - Se estudiarán las diferencias entre grupos en cuanto la CVRS.
 - A partir de las utilidades específicas del EuroQol se estudiarán los años de vida ganados ajustados por calidad de vida (AVAC). Se describirá la CVRS para cada uno de los grupos según la evolución temporal, definiendo la diferencia de áreas de las curvas como los AVAC.
- 9 – Estudio de coste-efectividad.
- Se fijarán las alternativas como el grupo intervención GInter1 y GInter2 y la práctica clínica habitual (GCon), respectivamente. Para cada una de las alternativas se cuantificará la efectividad (EGInter1 y 2 y EGCont) como la diferencia media en el parámetro HbA1c (media y desviación típica).
 - Paralelamente se estudiarán los costes monetarios (media y desviación típica) relativos a cada una e las alternativas (CGinter 1 y 2; CGCon) según el protocolo. Concretamente se imputará a cada unidad un coste unitario, agregando todos los costes de un paciente y tomando la media y desviación típica del coste en cada una de las alternativas.
 - El parámetro de interés será el ratio coste efectividad incremental: Incremento el coste entre dos alternativas (diferencia de costes medios) entre el incremento de efectividad entre dos alternativas (diferencia de la evolución de HbA1c media). Se calculará el RCEI medio y su intervalo de confianza, por lo tanto la interpretación será el coste económico de la consulta monográfica por cada reducción de una unidad de HbA1c en referencia a al coste que la práctica clínica habitual tiene en la reducción de una unidad de HbA1c. $(CGinter - CGCon) / (EGInter - EGCon)$
 - Dada la incertidumbre intrínseca en este tipo de estudios, se prevé un análisis suplementario a partir de técnicas de bootstrapping, así como un análisis de sensibilidad.

10. Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas y abandonos

Deberá registrarse en el Cuaderno de Recogida de Datos la fecha y el motivo por el que un sujeto interrumpe el estudio (criterios CONSORT). Se define como interrupción cuando un sujeto incluido finaliza su participación en el estudio antes de completar el protocolo.

Los sujetos pueden ser retirados del estudio por las siguientes razones:

- Cuando el paciente no coopere a juicio del investigador, o no cumpla los requerimientos del estudio
- Criterio del investigador
- Criterio del médico evaluador
- Pérdida de seguimiento
- Hiperglucemia basal repetida (>300 mg/dl)

PROJECTE INTEGRAL

- Cetonuria >o igual a ++
- Aparición durante el seguimiento de insuficiencia renal (aclaramiento creatinina < 60 ml/min) o hepática.
- El paciente precisa la utilización de otro fármaco por otra enfermedad que pueda influir en las variables del estudio. En tal caso se retirará al paciente en el momento que inicie dicho tratamiento
- El paciente retira el consentimiento para seguir en el estudio

En el análisis se incluirán todos los datos disponibles de los pacientes asignados a un grupo.

Las razones principales de abandono se resumirán para cada grupo de tratamiento. El porcentaje de pacientes discontinuados de cada grupo se comparará mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

11. Duración aproximada del periodo de reclutamiento en función de los pacientes disponibles

Se prevé un periodo de reclutamiento hasta agosto 2017.

5. DESARROLLO DE LA INTERVENCIÓN

1. Desarrollo del estudio

Operativización de la intervención:

Previamente al inicio del estudio se realizarán 2 reuniones con los miembros de los EAP participantes en las que se informará del funcionamiento del estudio, se adaptará su organización a las características del centro y se establecerá la logística del mismo a nivel local de cada CAP. Además se realizarán las sesiones de formación establecidas.

Desarrollo de la intervención:

Los datos de evaluación se introducirán en un CRD creado para el estudio y una Unidad Externa controlará la recogida de datos y realizará la evaluación de los mismos. Parte de dicho CRD se procurará incorporar-lo a la historia clínica electrónica de l'Institut Català de la Salut (eCAP). Se evaluará la posibilidad de crear una hoja de recogida de datos específica pero dentro de las hojas de monitorización de la nueva opción de las hojas de inteligencia activa. Se deberá comprobar antes que todos los centros puedan adaptarse a esta forma de recogida de datos que optimizaría la comunicación entre los profesionales de atención primaria con aquellos que conducirían la consulta monográfica.

2. Descripción de las visitas

Las visitas se realizarán de acuerdo con el protocolo en el grupo intervención. Al ser un estudio de intervención el número de visitas y la solicitud de exploraciones quedan determinadas por la recomendación emitida en cada caso por las circunstancias individuales del paciente. Todo ello se tendrá en cuenta en el análisis final.

• SELECCIÓN E INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

A partir de la obtención de un listado con los pacientes mal controlados en el eCAP (HB1AC superior o igual al 9% en el último valor existente) se identificarán los potenciales candidatos. Estos candidatos serán revisados individualmente para ver si cumplen los criterios de selección. Una vez confirmados los criterios de inclusión y exclusión, se procederá a la inclusión y visita inicial del estudio (ver a continuación) para lo cual se citarán para la analítica previa y primera visita

Todos los profesionales del centro participarán en la misma medida en cuanto a intervencionismo en el seguimiento y prescripción en relación a la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular.

Antes de iniciar cualquier procedimiento del estudio, todos los pacientes obtendrán información detallada sobre el estudio y deberán firmar el Consentimiento Informado.

El contacto con el paciente y la gestión de la cita previa la realizará el personal administrativo del centro

PROJECTE INTEGRAL

- VISITA PRESELECCIÓN: V-1

Cuando el paciente acuda al CAP para la realización de la analítica se le informará del estudio, deberá firmar la hoja de consentimiento informado y se le extraerá la analítica. No se realizará esta analítica inicial en aquellos pacientes que tengan una analítica previa en los últimos 3 meses que incluya función renal, HbA1c, perfil lipídico y hemograma.

- VISITA PRESELECCIÓN: V0

Evaluación de los resultados de la analítica sanguínea, no requiere la presencia del paciente.

- Inclusión de los pacientes definitivos en el estudio.
- Comunicación a los pacientes que no se incluyen en el estudio
- Citación de los pacientes para V1

Organización de visitas para el GIInt1

VISITA INICIAL: V1

Durante esta visita se recogerán las siguientes valoraciones:

- Se recogerá en el CRD una anamnesis dirigida y exploración física básicas en relación a la diabetes.

En concreto se recogerá:

- Antecedentes médicos y datos demográficos
- Evaluación de la medicación concomitante
 - Antecedentes de comorbilidades y factores de riesgo (HTA, dislipemia, tabaquismo,
 - Sedentarismo
 - Complicaciones crónicas conocidas relacionadas con la diabetes (micro y macroangiopatía). Estos datos se extraerán de los propios diagnósticos establecidos y registrados en el e-cap.
 - Realización de exploración física completa que incluya la altura y peso, y perímetro de la cintura.
- Medición de la presión arterial y frecuencia cardíaca con el paciente sentado
 - Encuestas UEX
 - Obtención de muestra sanguínea para las siguientes determinaciones:
 - Hemograma,
 - HbA1c
 - Glucosa plasmática
 - Perfil lipídico
 - función renal (filtrado glomerular y creatinina plasmática)
 - función hepática

- Se revisará el grado de conocimiento en el manejo de la diabetes y sobre los hábitos del paciente (enfermería)

Durante la visita:

- Se reevaluará el plan terapéutico; los cambios de prescripción los asumirá el médico que conduce la consulta monográfica.
- Se generará una Visita Virtual (VV) para informar al médico de la UBA a la que pertenece el paciente para que pueda consultar en la historia clínica las actuaciones de la consulta monográfica.
- Se generarán visitas sucesivas en función del tratamiento pautado según necesidades independientemente de las visitas propias del estudio.
- Si en la visita inicial se inicia un tratamiento con insulina el soporte referente a la técnica de insulinización será realizado por la enfermera de la UBA del paciente.
- El ajuste de dosis se realizará desde la consulta monográfica dando una pauta de modificación que puede seguir el médico o enfermera de la UBA del paciente y se programará una visita después de 1 mes para valorar el inicio del tratamiento y una tercera visita en 3 meses.
- Entre las visitas programadas el profesional de referencia del paciente podrá consultar al profesional que conduce la consulta monográfica (contacto personal, vía telefónica o a través de correo electrónico) si surgen complicaciones o dudas sobre el tratamiento o efectos secundarios adversos que no se puedan resolver sin la visita presencial del paciente en la consulta monográfica.
- Si el paciente tiene dudas respecto al tratamiento consultará con su MAP.
- Si el paciente no alcanza objetivos para el control de su perfil lipídico o hipertensión arterial, se modificará el tratamiento siguiendo las recomendaciones de prescripción de la guía del ICS.
- VISITA 2: 3 meses
 - Cumplimiento de la dieta, ejercicio, tabaco
 - Valorar adherencia al tratamiento farmacológico
 - Medición de la presión arterial y frecuencia cardiaca con el paciente sentado
 - Anotación de la medicación concomitante
 - Registro de ingresos hospitalarios y diagnósticos
 - Registro de posibles complicaciones micro y macrovasculares.
 - Evaluación de acontecimientos adversos: RAM, hipoglucemias, etc.
 - Obtención de muestra sanguínea para las siguientes determinaciones
 - HbA1c
 - Glucosa plasmática
 - Perfil lipídico

PROJECTE INTEGRAL

- función renal (filtrado glomerular y creatinina plasmática)
- Se revisará el grado de conocimiento en el manejo de la diabetes y sobre los hábitos del paciente (enfermería)
- Durante la visita:
 - Se reevaluará el plan terapéutico; los cambios de prescripción los asumirá el médico que conduce la consulta monográfica
 - Se generará una Visita Virtual (VV) para informar al médico de la UBA a la que pertenece el paciente para que pueda consultar en la historia clínica las actuaciones de la consulta monográfica.
 - Se generarán visitas sucesivas en función del tratamiento pautado según necesidades independientemente de las 3 visitas propias del estudio.
 - Si el paciente no alcanza objetivos para el control de su perfil lipídico o hipertensión arterial, se modificará el tratamiento siguiendo las recomendaciones de prescripción de la guía del ICS.
- VISITA 3: 6 meses
 - Cumplimiento de la dieta, ejercicio, tabaco
 - Valorar adherencia al tratamiento farmacológico.
 - Medición de la presión arterial y frecuencia cardíaca con el paciente sentado
 - Anotación de la medicación concomitante
 - Registro de ingresos hospitalarios y diagnósticos
 - Registro de posibles complicaciones micro y macrovasculares.
 - Evaluación de acontecimientos adversos: RAM, hipoglucemias, etc.
 - Obtención de muestra sanguínea para las siguientes determinaciones
 - HbA1c
 - Glucosa plasmática
 - Perfil lipídico
 - función renal (filtrado glomerular y creatinina plasmática)
 - Se revisará el grado de conocimiento en el manejo de la diabetes y sobre los hábitos del paciente (enfermería)

Durante la visita:

- Se proporcionará al paciente información de las potenciales herramientas de soporte (TIC)
- Se reevaluará el plan terapéutico; los cambios de prescripción los asumirá el médico que conduce la consulta monográfica
- Se generará una Visita Virtual (VV) para informar al médico y enfermera de la UBA a la que pertenece el paciente para que pueda consultar en la historia clínica las actuaciones de la consulta monográfica.

- Se generarán visitas sucesivas en función del tratamiento pautado según necesidades independientemente de las 3 visitas propias del estudio.
- Si el paciente no alcanza objetivos para el control de su perfil lipídico o hipertensión arterial, se modificará el tratamiento siguiendo las recomendaciones de prescripción de la guía del ICS.
- VISITA 4: 12 meses
Evaluación post-intervención por parte de la Unidad Externa:
 - Cumplimiento de la dieta, ejercicio, tabaco y del tratamiento farmacológico.
 - Realización de exploración física que incluya el peso y perímetro de la cintura.
 - Medición de la presión arterial y frecuencia cardiaca con el paciente sentado
 - Anotación de la medicación concomitante
 - Evaluación de acontecimientos adversos: hipoglucemias, etc.
 - Obtención de muestra sanguínea para las siguientes determinaciones:
 - Hemograma,
 - HbA1c
 - Glucosa plasmática
 - Perfil lipídico
 - función renal (filtrado glomerular y creatinina plasmática)
 - Encuestas

Organización de visitas para el GIInt2

VISITA INICIAL: V1

Durante esta visita se recogerán las siguientes valoraciones:

- Se recogerá en el CRD una anamnesis dirigida y exploración física básicas en relación a la diabetes.

En concreto se recogerá:

- Antecedentes médicos y datos demográficos
- Evaluación de la medicación concomitante
 - Antecedentes de comorbilidades y factores de riesgo (HTA, dislipemia, tabaquismo,
 - Sedentarismo
 - Complicaciones crónicas conocidas relacionadas con la diabetes (micro y macroangiopatía). Estos datos se extraerán de los propios diagnósticos establecidos y registrados en el e-cap.
 - Realización de exploración física completa que incluya la altura y peso, y perímetro de la cintura.

PROJECTE INTEGRAL

- Medición de la presión arterial y frecuencia cardíaca con el paciente sentado
 - Encuestas UEX
 - Obtención de muestra sanguínea para las siguientes determinaciones:
 - Hemograma,
 - HbA1c
 - Glucosa plasmática
 - Perfil lipídico
 - función renal (filtrado glomerular y creatinina plasmática)
 - función hepática
 - Se revisará el grado de conocimiento en el manejo de la diabetes y sobre los hábitos del paciente (enfermería)

Durante la visita:

- Se pactará entre profesional y paciente los objetivos personales sobre cómo mejorar la auto-eficacia de la diabetes
- Se proporcionará al paciente información sobre la plataforma web creada para consultar información sobre diferentes aspectos de interés en la persona con diabetes
- Se proporcionará al paciente información sobre los mensajes a través del teléfono móvil que se le enviarán para reforzar sus conductas de estilo de vida saludable y una mayor auto-eficacia de la enfermedad
- Si el paciente no alcanza objetivos para el control de su perfil lipídico o hipertensión arterial, se modificará el tratamiento siguiendo las recomendaciones de prescripción de la guía del ICS.
- Se generarán visitas sucesivas en función del tratamiento pautado y sobre las necesidades a conseguir según necesidades independientemente de las visitas propias del estudio

• VISITA 2: 3 meses

En esta visita se someterá a los pacientes a las encuestas (UEX).

• VISITA 4: 12 meses

Evaluación post-intervención por parte de la Unidad Externa:

- Cumplimiento de la dieta, ejercicio, tabaco y del tratamiento farmacológico.
- Realización de exploración física que incluya el peso y perímetro de la cintura.
- Medición de la presión arterial y frecuencia cardíaca con el paciente sentado
- Anotación de la medicación concomitante
- Evaluación de acontecimientos adversos: hipoglucemias, etc.
- Obtención de muestra sanguínea para las siguientes determinaciones:
 - Hemograma,
 - HbA1c
 - Glucosa plasmática

- Encuestas
 - Perfil lipídico
 - función renal (filtrado glomerular y creatinina plasmática)

IMPACTE D'UNA ESTRATÈGIA D'ATENCIÓ INTEGRAL

EN PACIENTS AMB MAL CONTROL GLUCÈMIC DE LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

PROJECTE INTEGRA

Valoraciones que se recogerán en los grupos Int	Visita 1
Antecedentes médicos y datos demográficos	PAP
Evaluación de la medicación concomitante	
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de comorbilidades y factores de riesgo (HTA, dislipemia, tabaquismo 	PAP
<ul style="list-style-type: none"> • Sedentarismo 	UEx
<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones crónicas conocidas relacionadas con la diabetes (micro y macroangiopatía). Estos datos se extraerán de los propios diagnósticos establecidos y registrados en el e-cap 	PAP
<ul style="list-style-type: none"> • Realización de exploración física completa que incluya la altura y peso, y perímetro de la cintura. 	UEx
Medición de la presión arterial y frecuencia cardíaca con el paciente sentado	PAP
Obtención de muestra sanguínea para las siguientes determinaciones: Hemograma, HbA1c Glucosa plasmática, Perfil lipídico, función renal (filtrado glomerular y creatinina plasmática), función hepática	PAP
Encuestas	UEx
Se revisará el grado de conocimiento en el manejo de la diabetes y sobre los hábitos del paciente (enfermería)	UEx
Se reevaluará el plan terapéutico; los cambios de prescripción los asumirá el médico que conduce la consulta monográfica.	PAP
Se generará una Visita Virtual (VV) para informar al médico de la UBA a la que pertenece el paciente para que pueda consultar en la historia clínica las actuaciones de la consulta monográfica	PAP
Si en la visita inicial se inicia un tratamiento con insulina el soporte referente a la técnica de insulinización será realizado por la enfermera de la UBA del paciente.	PAP
Entre las visitas programadas el profesional de referencia del paciente podrá consultar al profesional que conduce la consulta monográfica (contacto personal, vía telefónica o a través de correo electrónico) si surgen complicaciones o dudas sobre el tratamiento o efectos secundarios adversos que no se puedan resolver sin la visita presencial del enfermo en la consulta monográfica	PAP
Cumplimiento de la dieta, ejercicio, tabaco	
Valorar adherencia al tratamiento farmacológico	
Anotación medicación concomitante	
Registro de ingresos hospitalarios y diagnósticos	
Registro de posibles complicaciones micro y macrovasculares.	
Evaluación de acontecimientos adversos: RAM, hipoglucemias, etc.	

PROYECTO INTEGRAL	VERSION 5.0 DE 7 DE ENERO DE 2019			
Se generarán visitas sucesivas en función del tratamiento pautado según necesidades independientemente de las 3 visitas propias del estudio.		PAP	PAP	
Si el paciente no alcanza objetivos para el control de su perfil lipídico o hipertensión arterial, se modificará el tratamiento siguiendo las recomendaciones de prescripción de la guía del ICS.		PAP	PAP	

PAP: Profesional de Atención Primaria
UEX: Unidad Externa

PROJECTE INTEGRAL

Bibliografia

1. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:2046–2055
2. Puig A, Pena O, Romagera M, et al. How to identify physical inactivity in primary care: validation of the Catalan and Spanish versions of 2 short questionnaires. *Aten Prim* 2012; 44(8):485-493.
3. Gomis R, Herrera-Pombo J, Calderón A, et al.. Validación del cuestionario “Diabetes treatment satisfaction questionnaire” (DTSQ) en la población española. *Pharmacoeconomics* 2006; 3(1):7-18.
4. Millan M. Quality-of-life questionnaire designed for diabetes mellitus (EsDQOL). *Aten Prim* 2002; 29(8): 517-521.
5. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of Patients’ Risks and Preferences on Health Gains With Plasma Glucose Level Lowering in Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2014; 174(8): 1227-1234.
6. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012; 35:774-9.
7. Campbell MK, Mollison J, Grimshaw JM. Cluster trials in implementation research: estimation of intracluster correlation coefficients and sample size. *Stat Med* 2001;20(3):391-9

6. ASPECTOS ÉTICOS

1. Consideraciones generales

El estudio se efectuará de acuerdo con los principios éticos establecidos en la versión más reciente de la Declaración de Helsinki o las normas utilizadas de buena práctica clínica, siempre con la norma que mayor protección ofrezca al paciente.

Toda la documentación, protocolo, hoja de información al paciente, hoja de consentimiento informado y el cuaderno de recogida de datos deberá ser aprobado por el CEIC antes de que empiece el estudio.

2. Información al paciente y consentimiento informado (ver anexo 2)

El documento de información al paciente y de consentimiento informado se utilizará para explicar en un lenguaje sencillo, antes de que el paciente sea incluido en el estudio, los objetivos del mismo, los riesgos y los efectos beneficiosos para el paciente. El documento tendrá una declaración, donde conste que el consentimiento se administra libremente, que el paciente conoce los riesgos y los efectos beneficiosos derivados de su incorporación al estudio y que el paciente sabe que es libre de abandonar el estudio en cualquier momento.

El investigador se responsabilizará de obtener el consentimiento informado de cada paciente y de que se obtienen firmas y fechas correspondientes antes de aplicar ningún procedimiento del protocolo

3. Acceso a los datos

El investigador será el responsable de la recogida exacta, completa, fiable y veraz de todos los datos.

Será una prioridad integrar la información del estudio en la historia clínica informatizada del programa e-cap para mejorar el control de la patología crónica con el equipo de atención primaria.

4. Póliza de seguro

No se requiere póliza de seguro para ninguna intervención del proyecto.

