

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**CAUSAS PRINCIPALES DE MORTALIDAD
PRECOZ Y EXCESO DE MORTALIDAD EN LA
POBLACIÓN DIABÉTICA ESPAÑOLA: ESTUDIO
DE COHORTE DRECE III.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Nieves Rodríguez Pascual

Bajo la dirección de los doctores

Ángel del Palacio Pérez-Medel
Agustín Gómez de la Cámara
Daniel Fernández-Bergés Gurrea

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-1429-3

© Nieves Rodríguez Pascual, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

CAUSAS PRINCIPALES DE MORTALIDAD PRECOZ

Y EXCESO DE MORTALIDAD EN LA POBLACIÓN

DIABÉTICA ESPAÑOLA

Estudio de cohorte DRECE III



TESIS DOCTORAL

NIEVES RODRÍGUEZ PASCUAL

MADRID, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Causas principales de mortalidad
precoz y exceso de mortalidad en la
población diabética española

Estudio de cohorte DRECE III



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

Memoria presentada por Nieves Rodríguez Pascual para optar al grado de
Doctor en Medicina.

Dirigida por los doctores Dr. D. Ángel del Palacio Pérez-Medel, Dr. D.
Agustín Gómez de la Cámara, Dr. D. Daniel Fernández-Bergés Gurrea

MADRID, 24-02-2009

A mi amor, José Ramón.

A mi hija, Valeria.

“Buscad primero el reino y su justicia y todo eso se os dará por añadidura. Así que no os inquietéis por el día de mañana, que el mañana traerá su inquietud. A cada día le basta su afán.” S. Mateo 6, 33 -34

“Duda siempre de ti mismo, hasta que los datos no dejen lugar a dudas.” Louis Pasteur (1822-1895)

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Ángel Del Palacio, por haber contribuido a dirigir esta tesis.

Al Dr. D. Agustín Gómez de la Cámara, por ofrecerme la posibilidad de colaborar en su unidad y haberme integrado por un tiempo al estudio DRECE, origen de esta tesis.

Al Dr. D. Daniel Fernández-Bergés, al cual siempre he considerado como mi maestro. De él he aprendido mucho, no solo conceptos de Cardiología, sino en especial, lo referente a la Medicina Basada en la Evidencia y a la investigación en Medicina. Pero sin duda su mayor aportación ha sido inculcarme que “en investigación el 10% es inspiración y el 90% sudación”. Gracias.

Al Instituto DRECE y a todo el grupo de investigadores repartidos por toda la geografía española que desde 1991 vienen haciendo posible este proyecto de investigación.

A la Unidad de Investigación-Epidemiología Clínica del Hospital Universitario Doce Octubre (CIBEResp). La realización de este trabajo no habría sido posible sin la colaboración de muchas personas, epidemiólogos, estadísticos, secretarias, becarios, por su apoyo y asesoramiento tanto estadístico como científico.

A D. David Lora por toda su ayuda en el análisis estadístico. Gracias a su paciencia y amabilidad cada vez que iba a su despacho con otra duda estadística, a pesar de la presión a la que estuvo sometido al asumir un nuevo cargo de mayor responsabilidad en la unidad.

A D^a Paloma Ferrando porque con ella inicié el análisis estadístico. Por todo su apoyo moral, sobre todo en aquellos momentos en los que al mirar hacia la tesis te parecía una enorme montaña imposible de escalar.

A D^a Elena Barredo por su noble amistad, por ayudarme a mantener la ilusión en este proyecto y que no desfalleciera. Por todos sus conocimientos en búsquedas bibliográficas. Y sobre todo, por su enorme humanidad.

A D^a Elena Infantes por su inestimable amistad, por hacerme ver que con tesón es posible conseguir muchas metas.

A D^a Rocío García, por su amistad, por ayudarme con las búsquedas de los artículos y por hacerme entender que se puede compatibilizar investigación con asistencia clínica.

A José Ramón Corrales, que sin su apoyo en los momentos de desilusión hubiera abandonado este proyecto, haciéndome ver que mi testarudez tenía su vertiente positiva. Por limar la soledad de una tesis y por su imprescindible ayuda en las cuestiones tecnológicas.

Esta tesis doctoral ha sido realizada con el apoyo del **Instituto DRECE y de la Unidad de Investigación del Hospital Doce de Octubre, CIBER de Epidemiología y Salud Pública**. Forma parte del proyecto “Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España. Estudio DRECE “. Agencia financiadora: **Instituto Carlos III**. Nº de Expediente: 03/248- Año 2003, cuyo investigador principal es el Dr. D. A. Gómez de la Cámara. Ha contado también con la financiación del **grupo SOS Cuétara y de la Fundación Mutua Madrileña**.

TABLA DE CONTENIDOS

Agradecimientos.....	V
Tabla de contenidos	VII
Índice de tablas	X
1. Definiciones: Siglas y acrónimos:.....	11
2. Introducción.....	15
2.1 Historia diabetes mellitus	15
2.2 Definición de la diabetes mellitus	16
2.3 Clasificación de la diabetes mellitus.....	17
2.4 Criterios diagnósticos	19
2.4.1 Criterios diagnósticos de la diabetes según la ADA 2008	19
2.4.2 Criterios diagnósticos para GBA y la TAG	20
2.5 Etiopatogenia de la diabetes tipo 2	21
2.6 Epidemiología de la diabetes tipo 2	22
2.7 Pandemia costosa: repercusiones económicas y sociales de la diabetes mellitus	23
2.8 Concepto y clasificación de los factores de riesgo cardiovascular.....	24
2.9 Diabetes y arteriosclerosis. Sus consecuencias clínicas: la enfermedad cardiovascular y la macroangiopatía diabética	26
2.10 Expresión clínica de la macroangiopatía diabética: enfermedad arterial coronaria, arteriopatía diabética y enfermedad cerebrovascular	30
2.10.1 Enfermedad arterial coronaria.....	30
2.10.2 Enfermedad periférica arterial o arteriopatía periférica:	31
2.10.3 Enfermedad cerebrovascular:	32
2.11 Expresiones clínicas de la microangiopatía diabética: nefropatía, oftalmopatía y neuropatía diabéticas	33
2.11.1 Nefropatía diabética:	34
2.11.2 Oftalmopatía diabética:	37

2.11.3	Neuropatía diabética:.....	39
2.12	Asociación de los principales FRCV. El papel de la resistencia a la insulina y su relación con el síndrome metabólico.....	40
2.13	El estudio y la cohorte DRECE	45
2.14	Mortalidad por diabetes mellitus en España y en el contexto europeo	48
3.	Justificación	51
3.1	Justificación del trabajo.....	51
3.2	Hipótesis conceptual.....	59
3.3	Objetivos concretos del proyecto de tesis.....	59
4.	Material y métodos.....	61
4.1	Diseño del estudio	61
4.1.1	Tipo de estudio	61
4.1.2	Ámbito del estudio	61
4.1.3	Sujetos de estudio	61
4.1.4	Diseño Inicial del estudio DRECE I	61
4.1.5	Estimación del tamaño muestral y estratificación de la cohorte DRECE.....	62
4.1.6	Método de muestreo.....	62
4.1.7	Obtención de datos.....	63
4.2	Plan de análisis.....	63
4.2.1	Variables de estudio	63
4.2.2	Principales variables de resultado	67
4.2.3	Análisis de los datos	68
4.3	Consideraciones éticas.....	74
5.	Resultados. Análisis Descriptivo	75
5.1	Descripción de sujetos de estudio: subgrupos.....	75
5.2	Datos antropométricos de los subgrupos: sexo y edad	75
5.3	Descripción de mortalidad: Prevalencia. Mortalidad total en los distintos subgrupos. Tasas de mortalidad.	76
5.4	Análisis de las distintas causas de muerte en los subgrupos DM vs no DM. Análisis univariante de las principales variables	78

5.5	Estimadores de la magnitud: riesgo relativo, diferencia del riesgo o exceso de riesgo y fracción atribuible	83
5.6	Estimadores de la magnitud de la asociación entre la mortalidad y la DM según el sexo: riesgo relativo.....	86
5.7	Causas específicas principales: por causas independientes con el CIE 9 o 10 en los diabéticos.....	87
6.	Discusión.....	89
6.1	La diabetes como causa de mortalidad precoz	89
6.2	Epidemiología de la DM: Prevalencia de DM en cohorte DRECE:	92
6.3	Patrón de mortalidad de los diabéticos	97
6.4	DM y mortalidad por ECV.....	100
6.5	DM y mortalidad por cáncer:	102
6.6	Diferencias de mortalidad entre los diabéticos según el sexo....	106
7.	Conclusiones.....	115
8.	Recomendaciones.....	117
9.	Bibliografía	119

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tasa de mortalidad por 100.000 habitantes por edad y sexo.....	50
Tabla 2: Edad media al inicio y final del seguimiento de la cohorte DRECE	76
Tabla 3: Tasas de mortalidad de los distintos subgrupos.....	78
Tabla 4: Mortalidad total y por distintas causas en los subgrupos DM y no DM.....	79
Tabla 5: Distribución según sexo de la mortalidad total y por causas.....	80
Tabla 6: Análisis univariante de las principales variables.....	81
Tabla 7: Resumen con los HR más significativos	82
Tabla 8: Valores de HR ajustados por sexo y edad para los distintos epígrafes de mortalidad.....	84
Tabla 9: Riesgo relativo, atribuible y fracción atribuible ajustados para las distintas causas de mortalidad en el subgrupo diabético	85
Tabla 10: Riesgos relativos según sexo en los distintos subgrupos	86
Tabla 11: Principales causas de muerte (CIE-9 y CIE-10) en los diabéticos	88

1. DEFINICIONES: SIGLAS Y ACRÓNIMOS:

ADA: American Diabetes Association

ACS: American Cancer Society

AHA: American Heart Association

AIT: accidente isquémico transitorio

ACVA: accidente cerebrovascular agudo

ATPIII: Adult Treatment Panel III

AST: aspartato-amino-transferasa

ALT: alanino-amino-transferasa

CT: colesterol total

chDL: high-density lipoprotein cholesterol o lipoproteína de alta densidad

cLDL: low- density lipoprotein cholesterol

DRECE: Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España.

DM: diabetes mellitus

DMID: diabetes mellitus insulino-dependiente

DMNID: diabetes mellitus no insulino-dependiente

DQOL: Diabetes Quality of Life

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

ECV: enfermedad cardiovascular

EAP: enfermedad arterial periférica

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EC: enfermedad coronaria

FR: factor de riesgo

FRCV: factor de riesgo cardiovascular

GBA: glucemia basal alterada

GOT o AST: glutámico oxalacético transaminasa

GPT: o ALT: glutámico pirúvico transaminasa

GGT: gamma-glutamil transferasa

HTA: hipertensión arterial

HR: hazard ratio

Ho: hipótesis nula

HbA1c: hemoglobina glucosilada.

IC: intervalo de confianza

IAM: infarto agudo de miocárdico

IRCT: insuficiencia renal crónica terminal

IMC: índice de masa corporal

IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina

IFG: impaired fasting glucose

IGT: impaired glucose tolerance

JNC: Joint National Committee

MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial

NDDG: National Diabetes Data Group

ND: nefropatía diabética

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONCE: Organización Nacional de Ciegos de España

PP: presión de pulso

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

PA: presión arterial

RCV: riesgo cardiovascular

RD: retinopatía diabética

RA: riesgo atribuible

RR: riesgo relativo

SNS: sistema nervioso simpático

SU: sulfonilureas

SNA: sistema nervioso autónomo

TGC: triglicéridos

TSR: tratamiento sustitutivo renal

TAG: Tolerancia alterada a la glucosa

UE: Unión Europea

USA: United States America

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

VLDL: very low-density lipoproteins

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Historia diabetes mellitus

Desde la antigüedad (1) la DM ha sido considerada como una entidad patológica. Ya en el papiro de Ebers, que data de 1550 a. C., se describe un estado poliúrico que remeda a la diabetes. Aretus de Capadocia, en el siglo II de la era cristiana, le dio a esta afección el nombre de diabetes. Este término que proviene del latín *diabētes*, y éste a su vez del griego *διαβήτης*, ('correr a través') se refiere a la enfermedad caracterizada por la eliminación de grandes cantidades de orina (poliuria).

Súsruta, el padre de la medicina hindú, describió la sintomatología de esta enfermedad y llegó incluso a diferenciar la diabetes de los individuos jóvenes que les conducía a la muerte en contraposición con otro tipo que se daba en personas mayores y obesas.

Aunque en el siglo II, Galeno (2) hace referencia a la diabetes, no es hasta siglos posteriores cuando reaparecen reseñas de esta enfermedad. Así, en el siglo XI, Avicena habla con clara precisión de esta afección en su famoso Canon de la Medicina.

En 1679, Tomás Willis (3) hizo una descripción magistral de la diabetes, estableciéndose como una entidad clínica caracterizada por su sintomatología. Fue él quien, refiriéndose al sabor dulce de la orina, le dio el nombre de diabetes mellitus (sabor a miel).

En 1775, Dopson identificó la presencia de glucosa en la orina. La primera observación necróptica en un diabético fue realizada por Cawley y publicada en el "London Medical Journal" en 1788.

Los primeros trabajos experimentales relacionados con el metabolismo de los glúcidos fueron realizados por Claude Bernard quien descubrió, en 1848, el glucógeno hepático y provocó la aparición de glucosa en la orina excitando los centros bulbares.

En la segunda mitad del siglo XIX el clínico francés Bouchardat (1) señaló la importancia de la obesidad y de la vida sedentaria en el origen de la diabetes, marcando las normas para el tratamiento dietético que se basaba en la restricción de los glúcidos y en el bajo valor calórico de la dieta.

La búsqueda de la presunta hormona producida por las células descritas en el páncreas comenzó en 1869 por Langerhans. En 1921, los jóvenes canadienses Banting y Best, consiguieron aislar la insulina y demostrar su efecto hipoglucemiante. Dicho descubrimiento significó una de las más grandes conquistas médicas del siglo XX transformando el porvenir y la vida de los diabéticos, abriendo desde entonces amplios horizontes en el campo experimental y biológico para el estudio de la diabetes y del metabolismo de los glúcidos.

2.2 Definición de la diabetes mellitus

La diabetes mellitus se define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia, que es el resultado de los defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. Dicha hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia a largo plazo con daño, disfunción y fallo o insuficiencia de diversos órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.

Hay varios procesos patogénicos involucrados en el desarrollo de la diabetes. Las anomalías básicas en el metabolismo de los carbohidratos, de los lípidos y de las proteínas son producto de la acción deficiente de la

insulina en los tejidos diana debido a una secreción inadecuada y/o a una respuesta tisular disminuida en uno o más puntos en la compleja ruta metabólica de la acción de esta hormona. Tanto la discapacidad de la secreción insulínica como los defectos en su acción coexisten frecuentemente en la mayoría de los pacientes y a menudo, está poco aclarado qué anomalía es la causa primaria de su hiperglucemia.

2.3 Clasificación de la diabetes mellitus

La actual clasificación y criterios diagnósticos (4) que se usaron primero en Estados Unidos y se refrendaron con posterioridad por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se desarrollaron y aglutinaron por la National Diabetes Data Group (NDDG) (5), publicándose en 1979, pues hasta esa fecha, existían múltiples nomenclaturas y criterios diagnósticos. Más tarde la OMS, a través de su Expert Committee on Diabetes en 1980 y del Study Group on Diabetes Mellitus (6) en 1985, ratificaron las recomendaciones del NDDG. El grupo internacional, Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, trabajó bajo el patrocinio de la American Diabetes Association (ADA), se estableció en mayo de 1995 (7), revisó la literatura científica que había desde el año 1979 y tomó decisiones para valorar la justificación en los cambios de la clasificación y de los criterios diagnósticos. Dicho comité dio a conocer y a circular ampliamente los anteproyectos de su informe, y aportó, así, sus hallazgos y sus recomendaciones preliminares a la comunidad científica internacional. El objetivo principal de dicho informe fue definir y describir la diabetes como la conocemos actualmente y presentaron una estrategia de clasificación que reflejara su etiología y/o su patogénesis. Junto a esto, proporcionaron una guía para el diagnóstico de la enfermedad y desarrollaron recomendaciones que ayudasen a reducir la morbilidad y la mortalidad asociada a la diabetes.

Estos investigadores la clasificaron en dos grandes grupos, diabetes mellitus insulino dependiente (DMID, tipo 1) y la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID, tipo 2). Pero este sistema de clasificación mantenía la evidencia que la DM era un grupo etiológico y clínicamente heterogéneo de enfermedades que tenían en común la hiperglucemia. Esta situación llevó a que otros investigadores propusieran otra clasificación que tuviera en cuenta otros aspectos etiopatogénicos, por lo que la dividieron en 5 tipos distintos: DMID, DMNID, diabetes gestacional, malnutrición relacionada con la diabetes y otros tipos, y se pasó de un sistema basado en la enfermedad y en el tipo de tratamiento farmacológico usado, a un sistema basado en la etiología de la misma. Por lo cual, se anticiparon a que el conocimiento de la diabetes continuaría desarrollándose y que dicha clasificación a lo largo del tiempo necesitaría una revisión. De este modo, en 1997 el Expert Committee (8) basándose en los hallazgos de las investigaciones de los últimos 18 años llevó a cabo una reforma en la misma.

En el año 2003 las principales modificaciones que se hicieron fueron respecto al diagnóstico de la glucosa basal alterada, considerada como un estadio pre-intermedio de diabetes.

En resumen, la actual clasificación de diabetes (9) incluye las siguientes situaciones clínicas:

1. Diabetes tipo 1, resultante de la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos, principalmente por mecanismos autoinmunes, destacando el déficit absoluto de insulina y la propensión a la cetoacidosis. Debido al inicio agudo de los síntomas, la mayoría de los casos se detectan con prontitud.
2. Diabetes tipo 2, es el resultado de un defecto progresivo de la secreción de insulina como consecuencia de una resistencia periférica a la misma. Con frecuencia no se diagnostica hasta que no aparecen las complicaciones, estimándose que aproximadamente

una tercera parte de todos los diabéticos tipo 2 podrían estar sin diagnosticar (9, 10).

3. Diabetes gestacional, la ocasionada durante el embarazo.
4. Otros tipos específicos de diabetes que se deben a causas diversas, tales como defectos genéticos en la función de las células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, y alteraciones pancreáticas inducidas por drogas o fármacos.
5. Los términos de glucosa basal alterada (GBA) e intolerancia a la glucosa (ITG) se consideran estados metabólicos pre-intermedios entre la normalidad y la diabetes. Se denominan ahora como pre-diabetes, siendo factores de riesgo para desarrollar la misma y/o enfermedad cardiovascular en el futuro.

2.4 Criterios diagnósticos

2.4.1 Criterios diagnósticos de la diabetes según la ADA 2008 (11)

El diagnóstico de DM no es etiológico sino que es un reflejo de la situación bioquímica final expresada en niveles de glucosa plasmática. Dicha situación conduce a una serie de patologías diferentes. Los criterios que se exponen a continuación son válidos para cualquier situación y edad, a excepción de la gestación que merece atención aparte. Según dicho Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación, se considera diabéticos a aquellos individuos que reúnan al menos uno de los siguientes criterios:

1. Síntomas de diabetes y hallazgo casual de glucosa plasmática de ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l). El hallazgo casual se define como en cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo desde la

última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen la poliuria, polidipsia y una pérdida de peso inexplicada. La alteración en el crecimiento y la susceptibilidad a determinadas infecciones también podrían acompañar a la hiperglucemia crónica.

2. Glucosa basal ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l). La glucosa basal es la que se extrae tras un ayuno que se define como la ausencia del consumo de calorías al menos 8 horas previas a dicha extracción.
3. Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) a las 2 horas tras una sobrecarga oral de glucosa. El test debería ser efectuado como el descrito por la OMS, usando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 gramos de glucosa anhidrica disuelta en agua (12). En ausencia de una inequívoca hiperglucemia, este criterio se debería confirmar repitiendo el test en otro día distinto (13).

A través de estos tres criterios se llega al diagnóstico de la diabetes y cada uno puede confirmarse en posteriores días a menos que estén presentes los síntomas inequívocos de hiperglucemia. Hay que tener en cuenta que la inmensa mayoría de personas que no cumplen criterios diagnósticos a través de la glucosa basal y sí por la sobrecarga oral presentan valores de Hb A1c muy por debajo del al 7% por lo que esta no se recomienda (14).

2.4.2 Criterios diagnósticos para GBA y la TAG (9, 11)

Se considerará estado pre-diabético a aquellos individuos que cumplan los siguientes criterios:

1. Glucosa basal alterada (GBA): glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l) y ≤ 125 mg/dl ($\leq 6,9$ mmol/l).

2. Intolerancia a la glucosa (ITG) o tolerancia alterada a la glucosa (TAG): glucemia a las 2 horas tras una sobrecarga oral de glucosa plasma ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l) y ≤ 199 mg/dl ($\leq 11,0$ mmol/l).

2.5 Etiopatogenia de la diabetes tipo 2

La insulina es la hormona anabólica por excelencia que permite el aprovechamiento adecuado de los nutrientes a través de varios mecanismos bioquímicos. En condiciones normales, la insulina se segrega de manera continua, pero fundamentalmente a modo de pulsos después de las comidas para el almacenamiento de los sustratos ingeridos. Aún en la actualidad, se conocen poco los mecanismos fisiopatogénicos de la DM tipo 2, y se postula la hipótesis de que es el resultado de la combinación de un déficit de secreción de la insulina pancreática junto a una resistencia periférica a la acción de la misma. Dicha secreción disminuye con la edad, así como por la intervención de factores genéticos (15). La resistencia a la insulina es una anomalía celular compleja que implica a varios órganos, especialmente al tejido adiposo, al hígado y al músculo esquelético, que predispone a varios defectos metabólicos (16, 17) y produce un aumento de los requerimientos glucémicos en estos pacientes. Aunque esta se puede producir en cualquier peldaño de la acción biológica de la insulina, son los pasos post-receptor los más afectados. La obesidad es la causa más frecuente de dichos defectos, pues conlleva a una inadecuada actividad de la cinasa del receptor de insulina y del factor de necrosis tumoral alfa.

La resistencia a la insulina conduce al hiperinsulinismo, y al cabo de unos años acaba haciendo fracasar la secreción de insulina pancreática, apareciendo por tanto la DM. Este estado se presenta mucho antes de que la hiperglucemia comience a ser clínicamente aparente, y suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular.

Esto se explica por varios mecanismos, entre ellos, la producción de una retención exagerada de sodio y agua renal, la estimulación del sistema simpático y/o las alteraciones de las bombas de la membrana celular, favoreciéndose la hipertensión arterial. Este hiperinsulinismo desarrolla una inadecuada acción lipogénica y aterogénica de la insulina, aumentando la producción de VLDL y acelerando la arteriosclerosis. Por tanto, la característica común que subyace a la intolerancia a la glucosa, a la DM tipo 2 y a la ECV es la resistencia a la insulina, la cual está presente en el 80% de los pacientes diabéticos, y se ha confirmado como un factor independiente para la ECV (18). Existen, pues, conexiones importantes entre estos fenómenos y los factores de riesgo cardiovascular, incluso antes y de modo independiente, al desarrollo de la DM 2.

2.6 Epidemiología de la diabetes tipo 2

Es indiscutible que la DM tipo 2 está sufriendo un rápido crecimiento en su prevalencia, con lo que va a convertirse en uno de los principales problemas de salud pública (19) en los países desarrollados y en vías de desarrollo (20). Las previsiones de la OMS para el año 2030 son de 366 millones de diabéticos en todo el mundo siendo la mayoría de ellos del tipo 2. Otros estudios (19, 21, 22) indican que la DM en la población mundial aumentará desde 135 millones en 1995 hasta 300 millones en 2025, por lo que estas previsiones nos llevan a considerar a esta enfermedad de características pandémicas. Y hay que destacar la existencia de una gran discrepancia entre las cifras de prevalencia de dicha enfermedad derivada de las comparaciones de los distintos estudios tanto a nivel nacional como internacional, que se ampliarán y analizarán en el apartado de discusión.

Por otro lado, hay que tener en cuenta la probada existencia de un gradiente socioeconómico inverso en la mortalidad, que es el doble

entre los pertenecientes al nivel social más bajo respecto a los del nivel más elevado (23).

Numerosos estudios han demostrado su asociación con el incremento del riesgo para morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica (24-26). Y otros han demostrado dicha asociación con la mortalidad global (25, 27-44). Por lo cual, los pacientes diabéticos presentan una mortalidad precoz y exceso de la misma, respecto a los no diabéticos (25, 27-44). Todo este cuerpo de evidencia se ampliará en posteriores apartados de esta tesis.

2.7 Pandemia costosa: repercusiones económicas y sociales de la diabetes mellitus

Se calcula que la población diabética actual supone entre un 4-14% del gasto sanitario global, y que cada uno de estos paciente comporta de 2 a 6 veces más recursos directos que los de similar edad y sexo con otras enfermedades crónicas (45), esperándose un rápido incremento en los costes relativos al cuidado de dichos pacientes (46). El estudio CODE-2 (47) se diseñó para medir dichos costes de los diabéticos tipo 2 en 8 países europeos: Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Holanda, España, Suecia y Reino Unido. En él participaron más de 500 médicos de familia y 70 diabetólogos y más de 7000 pacientes tratados en 1998. Los costes por cada uno de estos pacientes tuvieron un rango desde 1.305 euros en España hasta 3.576 euros en Alemania, incrementándose unas 2 veces si presentaban complicaciones micro o macrovasculares concomitantemente, y 3 veces si presentaban ambas. Los autores concluyeron que los principales componentes del alto gasto asociados a la diabetes se debían a las complicaciones y hospitalizaciones. Otros estudios españoles (48-50) informan que los importes medios totales por paciente y año oscilan entre 758 y 4.348 €. Ballesta et al (51) incluso van más allá, exponiendo que la

presencia de complicaciones macrovasculares produce un incremento en los costes entre 5 y 12 veces. A pesar de todos estos cálculos, aún hay un desconocimiento del valor de los costes indirectos, tales como los días de baja laboral perdidos o las incapacidades permanentes.

Hart et al (52) mostraron la distribución de los gastos de la diabetes: entre un 32-60% se destinó a hospitalizaciones, entre un 12-42% a gastos de farmacia y entre el 8-26 % a consultas de atención primaria, siendo el hospitalario y el farmacéutico los de mayor peso.

2.8 Concepto y clasificación de los factores de riesgo cardiovascular

Cabe hacer una especial mención al informe resumen realizado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, que por su claridad meridiana, se ha convertido en un documento de referencia y de consulta sobre los hechos y las cifras concernientes a la salud cardiovascular en España. Para su realización, Villar Álvarez, F. et al (53) han utilizado toda la información con base poblacional para el conjunto de la sociedad española publicada en revistas científica con sistemas de evaluación por pares y datos procedentes de organismos oficiales. De ello se desprende que este apartado esté necesariamente apoyado en dicho informe y que se hayan usado las mismas fuentes.

Según la definición de Kannel et al (54), un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) es una característica biológica o una conducta que aumenta la probabilidad de padecer o morir de enfermedad cardiovascular (ECV) en aquellos individuos que la presentan (55) frente a aquellos que no la presentan.

En la 27ª Conferencia de Bethesda en 1995 (56, 57) se llevó a cabo una recopilación del conocimiento de los FRCV existente hasta la fecha. En

dicha Conferencia se realizó una clasificación teniendo en cuenta la posibilidad de modificación del factor de riesgo y que las evidencias de la misma reducía el riesgo cardiovascular.

Todos los FR que son medibles son útiles para la prevención, tanto los no modificables como los modificables. Ello se debe a que estos predicen independientemente el riesgo cardiovascular de cada individuo y por tanto, permiten orientar el consejo sanitario.

Hay diversas clasificaciones de los FRCV y a continuación se citarán las más destacadas:

- La sociedad española de arteriosclerosis en su informe del 2003 clasifica los FRCV en: **factores de riesgo causales**: tabaco, HTA, colesterol sérico total y LDL elevados, cHDL bajo, DM y edad avanzada. **Factores de riesgo predisponentes**: obesidad, obesidad abdominal, inactividad física, historia familiar de enfermedad coronaria prematura, características étnicas y factores psicosociales. **Factores de riesgo condicionales**: triglicéridos séricos elevados (TGC), pequeñas partículas de cLDL, homocisteína sérica elevada, lipoproteína A sérica elevada, factores protrombóticos y marcadores de la inflamación.

La hipertensión arterial, el tabaquismo, la dislipemia, la hiperglucemia y la obesidad son considerados como los que aportan mayores evidencias en el descenso del RCV (riesgo cardiovascular) tras su reducción y/o control. Asimismo se asocian de forma estadísticamente significativa a la enfermedad cardiovascular, siendo muy prevalentes en la población. Por estos motivos, se les denominan factores de riesgo mayores y las estrategias de prevención se centran en su control. Por otro lado, no se debe olvidar que los avances en la investigación pondrán de manifiesto nuevos factores de riesgo, los llamados emergentes.

Hay otras clasificaciones, sobre las que no se hará una exposición detallada por no ser uno de los objetivos de la presente tesis.

2.9 Diabetes y arteriosclerosis. Sus consecuencias clínicas: la enfermedad cardiovascular y la macroangiopatía diabética

El término arteriosclerosis, designa de forma genérica el engrosamiento de la íntima y el depósito de lípidos que provoca el endurecimiento de la pared de las arterias y la pérdida de su elasticidad (56). La aterosclerosis es la variante más importante y frecuente de esta entidad clínica, afectando a las arterias elásticas y a las musculares grandes y medianas. La formación de los ateromas, o placas fibrograsas, contribuye al estrechamiento de la luz arterial y a la reducción del flujo sanguíneo en los tejidos distales, provocando con ello una isquemia tisular. Los ateromas localizados en arterias grandes debilitan su pared y provocan aneurismas y/o su ruptura. Estos pueden hacerse friables provocando una embolia en la circulación sistémica cuya principal consecuencia es la isquemia de los tejidos distales.

Denominamos macroangiopatía diabética a la enfermedad arteriosclerótica que se desarrolla en los pacientes diabéticos. Este término engloba a la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad cerebrovascular y la vasculopatía periférica. Por tanto, al hablar de enfermedad macrovascular diabética se sobreentiende que es la enfermedad cardiovascular (ECV) en la diabetes. La DM incrementa y acelera el curso clínico de la arteriosclerosis en cada uno de estos territorios sanguíneos, por ello, estos pacientes tienen un riesgo de desarrollar enfermedad coronaria entre 2 y 4 veces más que aquellos sin diabetes (58, 59) y a su vez, este padecimiento aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular (26).

Se han propuesto varias hipótesis fisiopatológicas que intentan explicar la génesis de esta enfermedad, pero en esta tesis no es pertinente su discusión pormenorizada. A modo de resumen, se sabe que el estado metabólico anómalo que acompaña a la DM es el causante de la disfunción arterial siendo la hiperglucemia crónica, la dislipemia y la resistencia a la insulina las anomalías más relevantes. La primera de estas anomalías provoca una glucosilación no enzimática tanto en las proteínas como en las lipoproteínas modificando su estructura y sus funciones, alterando algunas rutas metabólicas que conducen a la formación de la placa de ateroma. Junto a esto, la resistencia a la insulina produce un hiperinsulinismo que eleva los factores de crecimiento circulantes dependientes de esta hormona. Las proteínas glucosiladas y varios factores de crecimiento local pueden estimular la proliferación del componente fibromuscular de la placa madura arteriosclerótica y alterar la función de múltiple tipos celulares, tales como las del endotelio vascular, las del músculo liso y las plaquetas.

Por tanto, se puede concluir que ambas enfermedades están íntimamente relacionadas, como muestran los datos de los principales estudios epidemiológicos:

La arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular (ECV) constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados (60) y la principal causa de morbilidad-mortalidad de los diabéticos como consecuencia de las complicaciones crónicas de la misma (6, 61, 62).

El estudio Munich General Practitioner Project (63) con un seguimiento de 10 años, en el que se evaluaron a largo plazo los desenlaces de los diabéticos en relación con muchos de los FRCV que actualmente se han aceptado, demostraron que el 50% de los diabéticos murieron como resultado de las complicaciones macrovasculares (63). En este estudio también, se puso de manifiesto que desde el momento en que se produce el diagnóstico de diabetes, la esperanza de vida de dichos

pacientes se reducía en un 30%. La prevalencia de mortalidad por causa cardiaca se incrementó de 2 a 3 veces en hombres y más de 5 veces en mujeres comparándolo con la población general.

El ensayo clínico MRFIT (64) demostró que la mortalidad cardiovascular fue 5 veces mayor en diabéticos que los individuos sin dicha condición. En aquellos, la severidad y la extensión de la enfermedad macrovascular eran también mayores.

Por otro lado, hay numerosos estudios que demuestran la asociación de la hiperglucemia, en ausencia de diabetes clínicamente diagnosticada, con el incremento de riesgo por ECV (65-69). Entre ellos destacan los estudios DECODE (70, 71), Framingham (60, 72) y Rancho Bernardo (73). De este modo, Anderson et al (74) indicaron que la media de la glucemia basal se relacionaba de manera independiente tanto con la mortalidad total, como con la cardiovascular y con la enfermedad isquémica cardíaca. Sus resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio DECODE (75), en el cual se realizó un seguimiento durante 11 años a unos 2900 hombres y mujeres, obteniendo una mayor incidencia de mortalidad total y por ECV en aquellos individuos con los niveles más elevados de glucemia basal. El estudio UKPDS 35 (76) en el que se siguieron durante 10 años a 4285 diabéticos tipo 2 y se midieron la hemoglobina glucosilada (HbA1c), pusieron de manifiesto que por cada 1% de descenso de la HbA1c se reducía en un 14% la incidencia de IAM fatal y no fatal. En el estudio San Antonio Heart (77) con un seguimiento durante 8 años a 4875 individuos, los diabéticos con el más alto cuartil para la glucemia basal tenían un riesgo de mortalidad por ECV 4.7 veces más alto que para aquellos con cuartiles 1 y 2, permaneciendo este incremento tras un ajuste por otros FR potenciales. Los datos del estudio de cohorte Rancho Bernardo (78) mostraron que la prevalencia de IAM y de ACV se correlacionaban positivamente con los niveles de glucemia, tanto en hombres como en mujeres.

Todo este cuerpo de evidencia ha hecho que la hiperglucemia emerja como uno de los posibles responsables directos del exceso del riesgo de enfermedad cardiovascular en la diabetes. Estas afirmaciones derivan de los resultados de estudios prospectivos en individuos estratificados según sus niveles de glucemia basal. Por lo tanto, la evidencia apunta a un continuo riesgo de ECV dependiente de los niveles de glucosa a través de un espectro que transcurre desde la normalidad hasta la DM, pasando por una intolerancia a la glucosa. Pero a pesar de la importancia que debe darse a la hiperglucemia, no se debe omitir que la arteriosclerosis de la diabetes es de etiología múltiple y los principales FR se agrupan constituyendo el síndrome metabólico o el síndrome de resistencia a la insulina. Las relaciones entre la DM y/o hiperglucemia crónica con la dislipemia, la hipertensión, la microalbuminuria y la obesidad se explicará en profundidad en el apartado: agrupación de distintos FR. De ello se deriva que el enfoque tradicional de la terapia que enfatiza el control glucémico limitándose a las complicaciones microvasculares carezca de un beneficio establecido en las complicaciones macrovasculares (79).

Beckman et al. (25) llevaron a cabo una interesantísima revisión de la arteriosclerosis y la diabetes, concluyeron que el entendimiento de la arteriosclerosis en la DM y el establecimiento de una terapéutica guiada por la evidencia emergente deberían servir para mejorar los resultados en este grupo de pacientes. Los resultados obtenidos apoyaron el uso de estrategias agresivas en el manejo de la arteriosclerosis por encima del diagnóstico de la misma, para minimizar el riesgo de mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular. De hecho, la ADA en el año 2008 (11) publicó tanto las recomendaciones como las pautas de prevención y manejo de las complicaciones diabéticas. Para ello hizo hincapié en el cribado, diagnóstico y objetivo de control de la HTA, dislipemia y tabaquismo. También, aportó las directrices de cribado, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, la nefropatía, retinopatía y neuropatía.

Se concluye que los principales FRCV presentes en la DM se imbrican constituyendo el síndrome metabólico, que aboca en una acelerada arteriosclerosis cuya expresión clínica es la enfermedad macro y microvascular de los pacientes diabéticos.

2.10 Expresión clínica de la macroangiopatía diabética: enfermedad arterial coronaria, arteriopatía diabética y enfermedad cerebrovascular

2.10.1 Enfermedad arterial coronaria

La expresión clínica de la enfermedad coronaria o coronariopatía la constituye el ángor estable y el síndrome coronario agudo que incluye: el ángor inestable, IAM con onda Q e IAM sin onda Q.

Tal y como se ha indicado en el apartado anterior, la principal causa de morbi-mortalidad de los diabéticos son las ECV y dentro de estas la enfermedad arterial coronaria la que contribuye con la mayor parte. Estos pacientes tienen entre 2 y 4 veces incrementado el riesgo de enfermedad coronaria (80). Hay estudios que demostraron el mayor riesgo de muerte por coronariopatía entre la población diabética, tales como el estudio finlandés dirigido por Haffner et al. (81), en el que estudiaron la incidencia de un primer infarto o muerte de los diabéticos frente a los no diabéticos, siendo el resultado para cada subgrupo de 20% y de 3.5 % respectivamente. A pesar de sus errores metodológicos, concluyeron que los pacientes diabéticos sin IAM previo tenían el mismo nivel de riesgo para un subsiguiente evento coronario que aquellos individuos no diabéticos supervivientes de un IAM previo. Iguales resultados obtuvieron Koskinen et al (37) en un estudio de cohorte de grandes dimensiones de la población finlandesa.

En el estudio “The Determinants of Myocardial Infarction Onset Study” (82) demostraron que la DM tenía 2 veces mayor mortalidad a largo plazo tras un IAM y revelaron que incluso tras ajustar por todos los factores de riesgo, esta permanecía como un significativo factor de riesgo (FR) para las enfermedades coronarias, cerebral y vascular periférica.

La DM empeora los desenlaces del síndrome coronario agudo a largo y corto plazo, aumentando las complicaciones intrahospitalarias, elevando el riesgo de mortalidad hasta un 57% según datos del estudio OASIS (83). Los diabéticos tienen un pronóstico adverso a largo plazo tras sufrir un IAM, incluyendo el incremento en las tasas de reinfarto, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte (83).

2.10.2 Enfermedad periférica arterial o arteriopatía periférica:

La expresión clínica de la enfermedad arterial periférica o arteriopatía periférica está constituida por la claudicación intermitente, las úlceras vasculares y su consecuencia más grave, las amputaciones de miembros inferiores de origen no traumático.

La evidencia epidemiológica confirma la asociación entre la diabetes y el incremento de prevalencia de la enfermedad arterial periférica (EAP), con tasas entre 2 y 4 veces más elevadas entre los diabéticos (84). La diabetes produce cambios en la naturaleza de esta entidad clínica, por ello, presentan con más frecuencia soplos femorales y ausencia de pulsos pedios (85), así como tasas de alteración del índice tobillo-brazo que oscilan entre un 11.9% hasta un 16% (86, 87). Asimismo, la duración y la severidad de la diabetes se correlaciona con la incidencia y la extensión de la EAP (88) y presentan con más frecuencia enfermedad oclusiva por calcificación de la arteria infrapoplítea que aquellos sin diabetes (88). En el estudio Hoorn (89) se examinaron las tasas de EAP entre distintos grupos

con diferentes rango de niveles de glucosa (desde niveles normales hasta la diabetes): el 7% de la prevalencia de alteraciones en el índice de presión arterial tobillo-brazo lo presentaban individuos con una glucemia normal, pero se elevaba hasta el 20,9% para aquellos con alteraciones de la glucemia. Por tanto, el mal control de la glucemia es uno de los factores de riesgo así pues, por cada 2% de aumento de la HbA1c se multiplica el riesgo de úlcera en extremidades inferiores por 1,6 y el de amputación por 1,5.

Igualmente, los pacientes diabéticos desarrollan con más frecuencia formas sintomáticas de EAP (90), siendo esta entidad la principal causa de amputaciones no traumática de las extremidades inferiores, aumentando con la edad (91).

2.10.3 Enfermedad cerebrovascular:

Enfermedad cerebrovascular es el nombre dado al conjunto de alteraciones focales o difusas de la función neurológica de origen eminentemente vascular (hemorrágico o isquémico), sin consideración específica de tiempo, etiología o localización. El espectro de la enfermedad es muy amplio y heterogéneo, por lo que hay que tener esquemas de diagnóstico y manejo bien definidos para cada subgrupo y cada momento de la enfermedad. De este modo, el término "ictus" o ACVA (accidente cerebrovascular agudo) se utiliza para referirse de forma genérica al infarto cerebral, hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea.

La diabetes afecta de modo adverso a la circulación arterial cerebrovascular, semejante a sus efectos en la circulación coronaria y en las extremidades inferiores. De hecho, estos pacientes son los que tienen más arteriosclerosis en el territorio carotídeo externo (92). La prevalencia de DM es de 1,5 a 4 veces mayor entre los individuos que sufren un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) (93) (64, 94-96) habiendo una

relación directa entre esta entidad y el peor control glucémico. Incluso, llega a ser hasta 10 veces mayor entre la población diabética menor de 55 años (97, 98). La DM afecta también a los desenlaces de la enfermedad cerebrovascular, de este modo, aumenta el riesgo de demencia relacionado con el ACVA en más de 3 veces (99), duplica el riesgo de recurrencia (100) e incrementa la mortalidad total y la causada por ACVA (101), sin olvidar el enorme peso que dichos padecimientos provocan en la calidad de vida de estos pacientes.

2.11 Expresiones clínicas de la microangiopatía diabética: nefropatía, oftalmopatía y neuropatía diabéticas

Se denomina complicaciones microvasculares o microangiopatía diabética a aquellos cuadros en los que hay un predominio de la afectación de la microcirculación, destacando entre las mismas: la neuropatía, la nefropatía y la oftalmopatía diabéticas. Estas dos últimas son las más importantes, siendo la duración de la diabetes el principal factor de riesgo, pues sin hiperglucemia no existirían ambas entidades clínicas.

Las alteraciones morfológicas que se producen en la microangiopatía se agrupan en: engrosamiento de la membrana basal capilar, glucosilación de sus componentes estructurales, depósito de diversas proteínas plasmáticas y una disminución de la electronegatividad de la membrana. En resumen, estas alteraciones funcionales comportan el aumento del flujo sanguíneo capilar, la alteración de la autorregulación microvascular, el aumento de la permeabilidad capilar, y las alteraciones hemorreológicas tales como la disminución de la deformación eritrocitaria, el aumento de la agregabilidad plaquetaria, el aumento de factores de la coagulación y la disminución de factores fibrinolíticos. Se han propuesto varias hipótesis fisiopatológicas que intentan explicar la génesis de la lesión microvascular,

pero no se abordarán en detalle por no tratarse de uno de los objetivos de esta tesis.

Goday (34) ha llevado a cabo una interesante revisión de las complicaciones microvasculares y ha remarcado que en España existen escasos estudios epidemiológicos sobre dichas complicaciones crónicas. Ha concluido que esos estudios poseían dos problemas fundamentales, uno de ellos derivado de la dificultad para establecer con exactitud la definición de caso debido tanto a las diferencias como a la complejidad de los distintos métodos diagnósticos. Y el otro, debido a que la mayoría de ellos no se habían realizado sobre una base poblacional bien definida geográficamente, sobre un registro de diabéticos o a partir de una cohorte, sino en función de los pacientes que recibían asistencia en el centro participante del estudio, introduciéndose con ello, sesgos y variables de confusión difíciles de corregir y/o controlar.

2.11.1 Nefropatía diabética (ND):

Se define como tal la afectación renal en el paciente diabético con una proteinuria superior a 300 mgr/día en ausencia de otra patología renal. Esta entidad clínica consta de varios estadios que abocan en la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).

La nefropatía es una de las complicaciones más severas de la enfermedad diabética, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, la asociación entre éstas y el daño renal se ha documentado extensamente en estos pacientes, particularmente por ECV, observándose esta complicación entre el 25-45% de los diabéticos (102-104). En los últimos años, esta alta prevalencia se ha reducido en los hospitales de excelencia con la mejoría del tratamiento médico (105-108).

La historia natural de la ND difiere según el tipo de diabetes, 1 y 2 (109, 110), principalmente porque en el tipo 2, la ND puede detectarse incluso antes de que se diagnostique la propia diabetes. Los primeros signos de esta entidad aparecen tras 5-10 años de evolución, y a partir de entonces, la incidencia aumenta considerablemente, alcanzando un pico a los 15-18 años para después disminuir, con lo cual el riesgo no es constante. Se sabe que el riesgo relativo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior entre los sujetos diabéticos y que entre el 30 y el 50% de estas personas, con una evolución de la enfermedad de unos 10 a 20 años, presenta algún grado de afección renal. Pero hay que tener en cuenta que es raro tanto que aparezca nefropatía con menos de 10 años como después de 30 años de evolución si previamente no hubo indicios de dicha complicación.

Pero no todos los pacientes diabéticos van a desarrollar ND ni la duración de la diabetes explica totalmente el desarrollo de ésta, existiendo una población genéticamente susceptible con claras diferencias raciales (111). En la actualidad la discrepancia se explica, en parte, por los factores de riesgo modificables, sobre los que se puede actuar, prevenir y tratar. Entre ellos se encuentra la HTA, la microalbuminuria, la hiperglucemia, la dislipemia (112-115), el tabaquismo (116) y la obesidad. La HTA es el factor determinante más importante tanto por su riesgo de ND como por su relevancia en el tratamiento. Prácticamente en todos los estudios se observa una clara asociación entre el nivel de la presión arterial, incluso antecedentes familiares de HTA, y el desarrollo de ND (117, 118). Así pues, la reducción efectiva de la presión arterial, especialmente inhibiendo o bloqueando la angiotensina II, reduce el deterioro de la función renal y la proteinuria (113-115,119-125).

Bo, et al (126) realizaron un estudio para valorar el daño renal en los diabéticos y si este era un fuerte predictor de la mortalidad. Observaron que muchos estudios tenían tamaños muestrales de menos de 500 individuos incluyendo diabéticos tipo 1 y 2, y que no había estudios que hubieran

considerado la comorbilidad preexistente, tales como cáncer, cirrosis o EPOC, los cuales, tienen un importante impacto en la mortalidad. Cuando las enfermedades preexistentes y condiciones mórbidas conocidas fueron tomadas en cuenta, encontraron que el daño renal tenía un fuerte poder predictor de mortalidad entre los pacientes tipo 2, siendo responsable de un 240% de incremento en el riesgo de muerte en ambos sexos y aumentando en pacientes con daño renal más severo. Y los distintos grados de severidad se asociaron positivamente con otras condiciones adversas (126).

Por otro lado, los estudios prospectivos de cohorte (127), confirman la microalbuminuria como un fuerte predictor de nefropatía, siendo la presión arterial el factor de riesgo más importante y modificable en su progresión.

La ND constituye la primera causa de insuficiencia renal terminal (128) con requerimiento de tratamiento sustitutivo renal (TSR) y supone la primera causa de inclusión en programas de hemodiálisis en España. En la actualidad, más de un tercio de los pacientes diabéticos padecen dicha entidad. Los datos sobre la población española del informe anual de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología del año 2002 (129), muestran que esta enfermedad está presente entre el 3 y el 35% de los pacientes diabéticos tipo 2, variando según las distintas Comunidades Autónomas. A este respecto, se han realizado varios estudios sobre la prevalencia de las distintas fases de la nefropatía diabética (130, 131), así, la de microalbuminuria en las muestras de orina estudiadas fue del 13% para la DM1 y del 23% para la DM2; la de macroproteinuria fue del 4,6 al 5%, y la de insuficiencia renal del 4,8 al 8,4% respectivamente (130-135).

Los Documentos de Consenso 1997 y 2002 establecen que la creatinina plasmática igual o superior a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres (filtrado glomerular calculado inferior a 70 ml/minutos), indican el inicio de una situación habitualmente irreversible, con un declinar progresivo de la función renal (128).

La insuficiencia renal terminal, por tanto, se establece como un importante problema de salud pública a nivel mundial. El aumento de su prevalencia se debe a un incremento de prevalencia de la DM y a una menor mortalidad por hipertensión y por enfermedad cardiovascular porque muchos de estos pacientes reciben tratamiento (136), los enfermos viven más y lo suficiente como para desarrollar nefropatía e IRT. El pronóstico de los diabéticos en tratamiento sustitutivo es peor que el de los no diabéticos en igual situación, probablemente porque cuando los diabéticos empiezan a dializarse ya tienen patología cardiovascular significativa (137).

En conclusión, estos hallazgos son relevantes para la planificación de la salud pública, subrayando la necesidad de prevención y agresividad de los tratamientos en las complicaciones renales de los DM tipo 2.

2.11.2 Oftalmopatía diabética:

Se denomina oftalmopatía diabética al grupo de manifestaciones oculares secundarias a la diabetes. De entre todas ellas, las más importantes son la retinopatía, única complicación diabética patognomónica, y la maculopatía. El tiempo de evolución de la enfermedad es el mejor predictor de la aparición de la misma, de hecho que tras 20-30 años de evolución, el 95% de los diabéticos van a presentar alguna manifestación de la retinopatía diabética (RD) (79).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la existencia única de microalbuminuria implica ya un riesgo elevado de desarrollarla. Del mismo modo, la existencia de retinopatía apunta hacia la presencia de una nefropatía diabética, sin obviar que el factor involucrado en ambas complicaciones es la HTA.

Respecto a la clínica, esta entidad puede dividirse en distintos estadios, a veces difícil de realizar por tratarse de un proceso evolutivo, RD no proliferativa precoz, RD no proliferativa avanzada y la RD proliferativa,

esta última se caracteriza por la formación de neovasos. Además de estos estadios, se puede encontrar la maculopatía diabética en la que se observa un edema con engrosamiento de toda el área macular que justifica la pérdida de agudeza visual central, permaneciendo estable la visión periférica. Dicha entidad es la causa más frecuente de ceguera legal por RD, diferente de la ceguera total. Este último término se refiere a aquella pérdida de visión binocular a partir de 20/200 de agudeza visual, o un campo visual menor de 20 grados.

Los datos epidemiológicos explican la magnitud de esta entidad. En primer lugar, subrayar que la RD es la primera causa de ceguera en los Estados Unidos y la segunda en España (136). Los datos de la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE) nos informan que entre sus afiliados la DM es la tercera patología causante de deficiencia visual. La retinopatía simple se desarrolla a lo largo de toda la vida mientras que la proliferativa tiene un patrón de incidencia similar al de la nefropatía. Así pues, un 10-18% de los diabéticos con retinopatía simple evoluciona a proliferativa al cabo de 10 años y la mitad de éstos se quedan ciegos (136). Javitt et al (138) afirman que después de 20 años del diagnóstico de diabetes, prácticamente el 100% de los pacientes tipo 1 y el 60% de los pacientes tipo 2 presentan retinopatía diabética.

Klein et al (139) concluyeron que la hiperglucemia, la mayor duración de la diabetes y la retinopatía basal más intensa fueron los factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar retinopatía proliferativa, siendo la existencia de neuropatía un factor predictivo muy útil de esta entidad. A su vez, la presencia de dicha retinopatía se asoció con mayor riesgo de pérdida de visión (140), enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética y mortalidad (139, 141, 142). No obstante, no están totalmente aclarados los mecanismos que expliquen esta asociación (143), aunque el nexo podría ser la existencia de factores de riesgo comunes para la aparición de ambas entidades (144), tal y como ya se ha explicado. Se hipotetiza que la

retinopatía es un marcador de la disfunción endotelial, por lo que esta tiene un valor predictivo respecto a la mortalidad.

En el estudio epidemiológico de Wisconsin (WESDR) (145) con 1.370 pacientes diabéticos tipo 2 y 6 años de seguimiento, la gravedad de la retinopatía diabética clasificada en ninguna, leve, moderada y proliferativa, se asoció con la mortalidad total tras ajuste para proteinuria (no se realizó microalbuminuria) y enfermedad cardiovascular. En un seguimiento de 16 años de la misma cohorte se confirmó el impacto pronóstico de la presencia de retinopatía en la mortalidad total (141, 146). Se ha señalado que la retinopatía, la proteinuria y la enfermedad cardiovascular son consecuencia de una situación de daño vascular diseminado (147, 148). Se ha descrito una fuerte relación entre la presencia de retinopatía diabética y el grado de rigidez arterial (149) y entre la gravedad de la retinopatía y la ulceración de extremidades inferiores (150), lo que pondría de manifiesto factores patogénicos comunes en el desarrollo tanto de la microangiopatía como de la macroangiopatía.

2.11.3 Neuropatía diabética:

Se define como aquella alteración neurológica periférica asociada al estado diabético. Esta se presenta en un amplio abanico de manifestaciones clínicas, entre ellas, la neuropatía sensitiva es la variedad más frecuente, caracterizada por una alteración sensitiva distal leve y por déficit motores mínimos. Esta categoría engloba más del 50% de todas ellas. Otra variedad es la neuropatía autónoma, cuyas manifestaciones clínicas mayores son: taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortoestática, estreñimiento, gastroparesia, disfunción eréctil y vesical, disfunción de la sudoración e insuficiencia neurovascular (151). Su patogenia probablemente sea multifactorial, si bien la hiperglucemia es uno de los factores principales.

A pesar de la importante morbilidad y mortalidad que causa la neuropatía diabética, destaca la apreciable alteración en la calidad de vida del paciente. Es la complicación más frecuente de la DM tipo 2, y se estima que alrededor del 40% de estos pacientes presenten algún tipo de alteración neuropática en el momento del diagnóstico (34).

La prevalencia varía mucho de unos estudios a otros, dependiendo de los criterios diagnósticos empleados y de la sensibilidad de las pruebas utilizadas, aumentando con el tiempo de evolución de la diabetes y con la edad del paciente (152). Su riesgo relativo entre estos pacientes es de 7 veces superior al de la población general, incluso, la polineuropatía afectaría a más del 40% de la población diabética con más de 10 años de evolución (152).

2.12 Asociación de los principales FRCV. El papel de la resistencia a la insulina y su relación con el síndrome metabólico

El modelo causal secuencial de la ECV, muestra la presencia de agrupaciones o concentraciones de los principales FRCV. Así pues, se ha observado que la diabetes (y los distintos grados de hiperglucemia), la arteriosclerosis, la hiperlipemia, la hipertensión, la obesidad, el sedentarismo y la resistencia a la insulina están estrechamente asociados constituyendo el síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina.

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia (153-155). Siendo 5 veces más prevalente en la DM tipo 2 y de 2-3 veces en la

ECV, y en la población general se sitúa en un rango entre el 25% y el 80% dependiendo de la edad y componente étnico de la muestra estudiada (156-159).

Según estos datos, este síndrome se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI (153). Fue descrito por primera vez en la década de los años veinte del siglo XX por Kylin (160), quien encontró una asociación entre la HTA, la hiperglucemia y la gota. Más tarde, Marañón (161) indicó explícitamente que “la HTA es un estado prediabético... este concepto también se aplica a la obesidad....y debe haber alguna forma de predisposición de carácter general para la asociación de la DM del adulto con la HTA, la obesidad y quizá también con la gota... de manera que la dieta es esencial para la prevención y el tratamiento de todas estas alteraciones”. Reaven (162) denominó al conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico principal era la resistencia a la insulina, como “síndrome X”. Aunque este autor no incluyó la obesidad, esta aparece en el concepto de síndrome metabólico en todas las definiciones posteriores (153-155, 163-165)

Así pues, desde hace unos años, los clínicos y los investigadores han reconocido que los FR tienden a concentrarse (166) y que el riesgo de desarrollar una ECV en personas con determinados FR se incrementa proporcionalmente al grado de agrupación presentada (156, 167, 168), porque todos estos factores interaccionan, de tal modo que el efecto de la exposición simultánea a varios de ellos es mayor que la acción independiente de cada uno de los mismos. Y se ha evidenciado que el riesgo de eventos cardiovasculares por la arterosclerosis asociada a un determinado FR varía dependiendo de la existencia concomitante de otros FR (169). Pero aún no se conoce bien la magnitud de la extensión del agrupamiento de los FR comunes de la enfermedad cardiovascular ni se ha valorado el impacto inicial de esta asociación en el cálculo del riesgo cardiovascular, y ni su variación respecto al tiempo de evolución (156). El estudio de Wilson et al (166) ha arrojado luz sobre estas carencias,

observándose que los individuos que desarrollan enfermedad coronaria, por lo general, tienen más de un FR. Se examinó el impacto de la agrupación de los distintos factores en 2.406 hombres y en 2.569 mujeres, con una edad comprendida entre los 18 y los 74 años. Las variables que se consideraron fueron los factores metabólicos clásicos: los niveles de colesterol sérico total, c-HDL, triglicéridos, la presión arterial sistólica, el IMC (índice de masa corporal) y la glucemia, pues estos se consideran aterogénicos. Los investigadores encontraron que estos aparecían de forma aislada únicamente entre el 28 y el 30 %. Y subrayaron la importancia de la obesidad y de la ganancia de peso en los sujetos de edad media, porque ambos se perfilan como los determinantes más destacados de la agrupación de tal modo que la tendencia a la misma se incrementaba con la ganancia de peso y disminuía con la pérdida del mismo. Destacaron que la concentración de 3 o más FR, que ocurría casi en el 17% de la población, se relacionaba con un incremento en el riesgo de ECV y con la mortalidad coronaria, y se le atribuyó cerca del 20% de los eventos coronarios en hombres y el 48% en mujeres. Se concluyó que en la población general se había infravalorado la conexión metabólica entre los distintos FR. Asimismo, la importancia de comprender el significado de esta agrupación estriba en que proporciona informaciones claves de la patogénesis de la arterosclerosis y sus implicaciones en la prevención de la ECV (156, 167, 170-175).

Banegas (176) afirma, en una revisión muy interesante sobre epidemiología de la hipertensión arterial en España, que el riesgo absoluto individual de desarrollar una ECV va a depender no sólo de los niveles de presión arterial sino de otros factores de riesgo cardiovascular y trastornos clínicos asociados. De hecho, aquellos individuos no hipertensos con varios factores de riesgo o ECV tendrán mayor riesgo absoluto de eventos cardiovasculares relacionados con la presión arterial que los hipertensos sin los mismos (177, 178). Y se ha demostrado una asociación del índice de masa corporal (IMC) con la hipertensión arterial, la dislipemia, la hiperglucemia y el sedentarismo (179).

La resistencia a la insulina promovida por la obesidad abdominal y la actividad anómala simpático-adrenal se ha postulado como responsable de los mecanismos subyacentes de las consecuencias aterogénicas de dicha agrupación (180). Aquella produce una hiperinsulinemia y una mayor activación de la lipoproteinlipasa, que conllevan a una dislipemia caracterizada por niveles elevados de triglicéridos y reducidos de c-HDL (181). La combinación de aberraciones lipídicas con frecuencia se asocia con cambios en las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), convirtiéndose en partículas más pequeñas y densas, y por consiguiente, más aterogénicas (182, 183).

Reaven y Chen (184) han postulado que la hiperinsulinemia estimula el sistema nervioso simpático (SNS) y como consecuencia de esta acción, se producen alteraciones cardíacas, vasculares y renales que contribuyen en la patogénesis de la HTA. La DM tipo 2 y la resistencia a la insulina se ha identificado como una asociación común con la hipertensión, así, entre el 40-70% de los pacientes diabéticos son también hipertensos, aumentándose de este modo la mortalidad cardiovascular y acelerándose la microangiopatía, principalmente la nefropatía (56). El control adecuado de la presión arterial consigue efectos más importantes sobre la morbimortalidad por diabetes que el buen control glucémico (45). Y se reduce de este modo, la incidencia del IAM (reducción del 63%), de las complicaciones cardiovasculares (reducción del 51%) y de todas las causas de mortalidad (reducción del 62%). Por otra parte se ha observado que casi más del 70% de los hipertensos presentan otros factores de riesgo cardiovascular (185). En España, hay numerosos estudios (186-190) que revelan que la prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus y obesidad es significativamente mayor en los hipertensos que en los no hipertensos. De hecho, en el momento del diagnóstico de DM, el 50% de ellos tienen HTA y un 30% tienen dislipemia (166).

La alta prevalencia de FR establecidos para la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes complica su valoración epidemiológica. Y se debería tener en cuenta que aunque los FR de la DM se agrupan, las tasas de morbilidad y mortalidad de la DM exceden en un 50% a la tasa esperada por la interacción de estos FR múltiples (166).

El UKPDS 33 (79) insistió en la evidencia que las complicaciones macrovasculares no solamente estaban asociadas con la hiperglucemia crónica, sino que provenía de un complejo conjunto de alteraciones metabólicas unidas por una característica común: la resistencia a la insulina. Observaron cómo las sulfonilureas (SU), metformina e insulina eran insuficientes para reducir las complicaciones macrovasculares que suponían el 80% de la morbi-mortalidad asociada a la DM. Un meta-análisis realizado en los Estados Unidos (191) estimó que esta resistencia duplicaba el riesgo anual de evento coronario, con independencia de la presencia de enfermedad diabética tipo 2. Incluso, los autores del estudio Fumigata (192) van más allá, y sugieren que esta debería ser contemplada como un objetivo terapéutico paralelo a la HTA y a la dislipemia.

El estudio Bruneck (193) esclarece y aporta la evidencia del papel que la resistencia a la insulina juega en el desarrollo del síndrome metabólico. Para ello, llevaron a cabo una valoración de las tasas de prevalencia de la resistencia a la insulina en sujetos con alteración a la glucosa, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia, bajos niveles de cHDL, hiperuricemia e hipertensión, cuyos valores fueron del 65.9%, 83.9%, 53.5%, 84.2%, 88.1%, 62.8%, 58% respectivamente. Y documentaron que este síndrome era tan frecuente en un estado metabólico compuesto por hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL como en la DM tipo 2. Demostraron que la gran mayoría de individuos con alteraciones metabólicas múltiples tenían un síndrome de resistencia a la insulina cuya prevalencia varía sustancialmente según las condiciones clínicas concomitantes.

La compleja relación de la DM con la ECV se explica porque ambas entidades comparten muchos de los FR para su desarrollo que se agrupan en un complejo entramado explicado en el apartado anterior. La característica común subyacente entre la DM tipo 2 (y en la hiperglucemia) y la ECV es sin duda la resistencia a la insulina, la cual está presente en casi el 80% de los pacientes con DM tipo 2 (193) y se ha confirmado como un factor independiente para la EVC(18). Y tal y como hipotetizó Reaven (162) la resistencia a la insulina podría ser un denominador común, con un efecto patogénico, en varias alteraciones metabólicas.

2.13 El estudio y la cohorte DRECE

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España (194, 195). Del conjunto de factores de riesgo relacionados con dichas enfermedades la concentración de lípidos en sangre es uno de los mejores conocidos (60). La asociación de las alteraciones del metabolismo lipídico y las ECV está ampliamente demostrada por diversos estudios epidemiológicos. Así, se demuestra que existe una estrecha correlación entre las concentraciones de colesterol plasmático y la ECV, que se acentúa cuando las concentraciones de colesterol superan los 200 mg/dl, con una pendiente que aumenta de forma exponencial y paralela a la curva de mortalidad global. La composición de la dieta, a su vez, es el factor primordial del que depende el perfil lipídico (196). Sin embargo, la dieta y, por tanto, las concentraciones de lípidos en sangre, como causa de la incidencia diferencial de cardiopatía isquémica en la población general continúa siendo objeto de controversia (197).

La dificultad de comparar los resultados del perfil lipoproteico obtenidos en poblaciones de distintas regiones españolas o grupos concretos, realizados con metodologías diversas, hace imposible la extrapolación de los mismos a la población global. Debido a la falta de

estudios amplios que contemplen a la totalidad de la población española, el estudio DRECE fue diseñado para conocer la situación real ante el riesgo de padecer ECV, en función de la prevalencia de factores de riesgo predisponentes, y su relación con los hábitos dietéticos. El estudio concluyó en 1992 con la creación de una base de datos conteniendo los diversos factores de riesgo mayores, perfil de laboratorio (perfil lipídico y otras determinaciones biológicas básicas), y resultados individualizados de la encuesta dietética.

Los principales resultados de este estudio indicaban que la prevalencia de factores de riesgo mayores no era significativamente diferente a la encontrada en otras sociedades occidentales (60, 198-200). A pesar de ello, los datos de mortalidad en España parecían indicar la existencia de algún efecto protector que explicase la relativa paradoja entre ambas realidades: mortalidad relativamente baja y prevalencia de factores de riesgo relativamente elevada. El estudio DRECE I también concluyó que las regiones con concentraciones de lípidos más elevadas se correspondían con aquellas que habían demostrado mayor incidencia de mortalidad cardiovascular en estudios posteriores (197).

La posibilidad de seleccionar una muestra del estudio DRECE I y de construir una cohorte de seguimiento histórica permitió emprender el estudio DRECE II, cuyo principal objetivo fue describir los aspectos epidemiológicos cardiovasculares. De este modo, cinco años después se abordó el estudio DRECE II (201-203) sobre un subgrupo de la cohorte inicial en un intento de observar el comportamiento cardiovascular de los individuos con concentraciones elevadas de lípidos y actualizar la información sobre FRCV y dieta. Para ello se seleccionaron a los individuos considerados por las recomendaciones científicas (204) como portadores de alguna elevación del riesgo coronario y a una población control emparejada por sexo y edad, entre la población considerada como de bajo riesgo. Se seleccionaron 1400 individuos, de los que aproximadamente 1000 pudieron ser reexaminados. Después se recogió la incidencia de

nuevos diagnósticos de FRCV y de episodios cardiovasculares y se determinó la prevalencia de FRCV así como la frecuencia de aparición de otros parámetros de interés clínico-epidemiológico a los 5 años de seguimiento. Debido al escaso tiempo transcurrido (4.7 años de media), la edad de la cohorte relativamente baja (entre 10 y 65 años en 1997), y el tamaño de la muestra relativamente pequeño, tal y como esperaban los investigadores, no se encontró diferencias en la mortalidad total. Pero sí las hallaron en la morbilidad entre ambos grupos, entre los que presentaban en 1992 un patrón de riesgo para ECV, y aquellos que no lo presentaban. El primer grupo obtuvo una probabilidad de desarrollar algún tipo de accidente coronario 3,9 veces superior. El estudio DRECE II puso de manifiesto también cambios desfavorables del perfil lipídico (203), incluso después de corregir por el incremento de edad y de los patrones alimentarios (201).

Transcurridos 13 años desde el inicio y teniendo presente las tasas estandarizadas de mortalidad en España, se lleva a cabo el estudio DRECE III (205) con la suficiente potencia estadística como para poder establecer relaciones entre el perfil de riesgo y hábitos alimentarios de la cohorte DRECE y la morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como la evolución y tendencia del patrón alimentario, perfil de factores de riesgo, y perfil lipídico en la población española. El interés principal de este estudio es debido a que existen múltiples hipótesis que sitúan a la población española como una población de bajo riesgo coronario y en la que no serían válidas las estimaciones del riesgo coronario obtenidas mediante la aplicación de ecuaciones (como las tablas de Framingham) obtenidas en otras poblaciones de mayor riesgo pues conduce a una sobreestimación del riesgo real. El estudio VERIFICA (206, 207) analizó el rendimiento operativo de las funciones de riesgo disponibles en España. Sus resultados revelan que la función adaptada de REGICOR era la opción aplicable hasta los 74 años, mostrando el mejor equilibrio en la capacidad de clasificación de riesgo de acontecimientos cardiovasculares en términos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de las ecuaciones de riesgo disponibles. Su aplicación permite la clasificación de alto riesgo a individuos

con un perfil más adecuado para ser candidatos a tratamiento hipolipemiante.

Por otra parte, se especula con la existencia de "algún" efecto protector en la población española que podría ser el responsable de este relativamente bajo riesgo. No obstante, lo que si se ha observado es que la tendencia en mortalidad coronaria está siguiendo un signo distinto al de otros países occidentales, pues no se modifica o aumenta ligeramente, mientras la mortalidad total estandarizada disminuye significativamente, de manera que aunque lentamente, está aumentando su impacto proporcional siendo ya la primera causa de muerte.

2.14 Mortalidad por diabetes mellitus en España y en el contexto europeo

Entre las causas de defunción, la DM ocupa del cuarto al octavo lugar en países desarrollados (136), con cerca de 10.000 fallecimientos al año, supone la sexta causa de muerte en España, el 2,6% de todos los decesos, según datos del INE (Instituto Nacional de Estadística) en 2002. (208)

Según la Sociedad Española de Diabetes la tasa de mortalidad en los países europeos oscila entre 7,9 y 32,2 por 100.000 habitantes. En España sería de 23,2 por 100.000 habitantes, mayor en mujeres que en hombres (29,3 frente a 16,1). Esta tasa se ha ido incrementando progresivamente, pasando de 19,40 por 100.000 habitantes por edad y sexo en el año 1981, a 23,37 en el año 2004 según datos del INE (209). Por sexo, las mujeres tienen una mayor tasa de mortalidad por DM, de 27,86 frente al 18,73 en los hombres. Si tenemos en cuenta la edad, la mayor tasa de mortalidad para ambos sexos fue para aquellos grupos de más edad, de tal modo, los individuos de 65 a 74 años y los mayores de 75 años tuvieron tasas de

mortalidad de 42,58 y 229,52 (por 100.000 habitantes por edad y sexo) respectivamente, en el año 2004, tal y como se aprecia en la tabla 1.

Desconocemos la mortalidad real por diabetes en España (136) debido principalmente a que los datos disponibles se basan en boletines de defunción y que la mortalidad en los diabéticos ocurre principalmente por causas distintas de la propia diabetes y, con frecuencia aparece enmascarada bajo el epígrafe de alguna de sus complicaciones, especialmente las cardiovasculares (IAM, insuficiencia renal terminal, ACV...). Sin embargo, dichas ECV son en buena medida complicaciones de la propia diabetes. De este modo, la mortalidad en estos pacientes subestima la magnitud real del problema sanitario que supone esta enfermedad y se dificultan las comparaciones entre países con todas las garantías.

La mortalidad por diabetes mellitus no presenta un patrón geográfico definido en Europa. Su mayor mortalidad se observa en Portugal, Eslovenia, Malta y Dinamarca, mientras que las menores ocurren en Estonia, Finlandia, Lituania y Grecia. La mortalidad en Portugal es cinco veces mayor que en Grecia (210). Las cifras de España son un 10% superior a la media de la UE (Unión Europea). Estas variaciones se pueden explicar en parte, por las diferencias en la certificación de la diabetes mellitus como causa básica de la defunción (211). Respecto a causas de mortalidad, el infarto de miocardio es la primera causa de muerte entre los diabéticos tipo 2, suponiendo el 50-60% de los fallecimientos, y la insuficiencia renal sería la primera causa en diabéticos tipo 1.

Tabla 1. Tasa de mortalidad por 100.000 habitantes por edad y sexo

Mortalidad por DM *	1981	2004
Ambos sexos		
Total	19,40	23,37
De 45 a 54	5,36	2,74
De 55 a 64	24,01	10,69
De 65 a 74	91,19	42,58
De 75 y más	225,02	229,52
Varones		
Total	13,45	18,73
De 45 a 54	5,96	4,14
De 55 a 64	21,77	15,24
De 65 a 74	74,52	49,98
De 75 y más	175,86	202,26
Mujeres		
Total	25,13	27,86
De 45 a 54	4,78	1,35
De 55 a 64	26,01	6,39
De 65 a 74	103,71	36,32
De 75 y más	253,89	246,29

Fuente 1: (209)

3. JUSTIFICACIÓN

3.1 Justificación del trabajo

Se reitera que la DM tipo 2 es considerada como uno de los mayores problemas de salud pública mundial, entre otras causas por su gran prevalencia y el elevado número de muertes prematuras que provoca con un enorme impacto social y sanitario. Actualmente, cerca de 140 millones de personas en el mundo tienen DM (22) y la tipo 2 supone casi el 90% del conjunto. Se prevé una explosión en el número de casos que se atribuye en parte al envejecimiento de las poblaciones desarrolladas, y a un incremento importante en la prevalencia de la obesidad y estilos de vida sedentarios parejos en las actuales civilizaciones occidentales (61).

La arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular (ECV) han sido consideradas tradicionalmente como la primera causa de muerte en la población general de los países desarrollados (199) (53). La DM se sitúa entre la cuarta y octava causa de defunción en estos países y en España ocupa la tercera posición en mujeres y la séptima en varones.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad y mortalidad de la DM como consecuencia de las complicaciones crónicas de la misma (61), en particular, las macrovasculares. Cabe destacar los datos aportados por el Framingham Heart Study (136) que demostró mayor frecuencia de ECV entre los diabéticos, incluyendo enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, infarto de miocardio y muerte súbita. Asimismo, el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta tres veces en diabéticos (136). Y es también, la principal causa de amputación no traumática de extremidades inferiores, pues, aproximadamente un 15% desarrollan úlceras en los pies sufriendo amputación una gran parte de los mismos (136).

Múltiples estudios españoles han destacado la presencia de DM en el 20-30% de los sujetos con un acontecimiento coronario agudo (200, 212-221). Otros a nivel mundial (58, 59)(64) sitúan el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria entre 2 y 4 veces más en los diabéticos frente a los no diabéticos, mayor mortalidad a largo plazo tras un IAM (82), así como mayor severidad y extensión de la enfermedad macrovascular. Y la hiperglucemia ha emergido como un candidato líder responsable del exceso del riesgo de enfermedad coronaria en la DM (74-76) (78).

Por otro lado, hay que subrayar que la DM agrava el riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular por ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad macrovascular (26), junto a sus condiciones coexistentes, HTA y dislipemia. Esto se explica en parte por el sinergismo de la hiperglucemia con otros factores de riesgo cardiovascular (136) (222), siendo comunes para el desarrollo de ambas entidades (223). La resistencia a la insulina es la característica común que subyace a la intolerancia a la glucosa, a la DM tipo 2 y a la ECV, estando presente en el 80% de los pacientes diabéticos, y se confirma como un factor independiente para la ECV (18). Se estimó que esta duplicaba el riesgo anual de evento coronario, con independencia de la presencia de enfermedad diabética tipo 2 (191). La DM tipo 2 tiene generalmente un largo periodo asintomático durante el cual, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia empeoran, asociándose a una acelerada enfermedad arteriosclerótica que causa el 80% del total de las muertes y el 75% de las hospitalizaciones (224). En esta enfermedad se implican varios mecanismos, como anomalías en las concentraciones y la composición de las lipoproteínas, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, glucosilación de las proteínas plasmáticas y la pared arterial, oxidación lipídica, estado procoagulante y proinflamatorio asociado y alteración de la función endotelial (225) que conllevan al desarrollo de las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Todo este cuerpo de evidencia ha permitido que la American Diabetes Association (ADA), el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), el ATP III (Adult Treatment

Panel III) y la Guía de la Sociedad Europea de HTA identificaran a la DM como una condición de alto riesgo cardiovascular basándose en la evidencia de que la mayoría de estos pacientes tenían más alto riesgo (un aumento relativo de riesgo de >10 años) para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (165).

Respecto a las complicaciones microvasculares diabéticas ya mencionadas en la introducción, Goday (34) realizó una interesante y detallada revisión de las estadísticas españolas y se destacarán aquellos datos más llamativos. Así, respecto a la **retinopatía diabética**, en nuestro país, afecta al 15-50% de los diabéticos tipo 2, causando aproximadamente entre el 20 y el 30% de las cegueras registradas (226), afirmándose que es la segunda causa de ceguera en España. Tanto las cataratas como el glaucoma de ángulo abierto son respectivamente 1,6 y 1,4 veces más frecuentes en la población diabética (227). Después de 20 años del diagnóstico de diabetes, prácticamente el 100% de los pacientes con DM1 y el 60% de los pacientes con DM2 presentan esta entidad (138). A su vez, la presencia de retinopatía proliferativa se asoció con mayor riesgo de pérdida de visión, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética y mortalidad (139). Respecto a la **nefropatía diabética** es una complicación observada entre el 25-45% de los pacientes con ambos tipos de diabetes (102-104). Según el informe anual de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología del año 2002 (129) esta entidad está presente entre el 3 y el 35% de los pacientes con DM2. El riesgo relativo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior entre estos sujetos. Actualmente, la DM supone la primera causa de inclusión en programas de hemodiálisis en España (129). Respecto a la **neuropatía diabética** se puede subrayar que es la complicación diabética más frecuente, y se estima que alrededor del 40% de los pacientes presentan algún tipo de alteración neuropática en el momento del diagnóstico (152), siendo el riesgo relativo de neuropatía de 7 veces superior al de la población general (152).

La valoración de la calidad de vida en los diabéticos aporta un interesantísimo punto de vista sobre la magnitud de la DM. De hecho, muchos estudios han demostrado que estos pacientes tienen peor calidad de vida, pero mejor que aquellas con otras enfermedades crónicas (228). Sus complicaciones son las que más intervienen en la calidad de vida, así como factores demográficos y psicosociales. Los estudios de intervención clínica y educacional mejoran su estatus de salud y la habilidad percibida en el control de su enfermedad provoca una mejora en su calidad de vida (228).

Tal y como ya se ha mencionado en uno de los apartados de la introducción, los costes en los cuidados es otra manera indirecta de percibir el impacto de la DM sobre la Salud Pública. Subrayar a modo de resumen el artículo de Passa (46) el cuál analizó las tendencias en Europa basándose en los resultados del estudio CODE-2 (47). Los datos inciden en que cualquier complicación micro o macrovascular multiplicó por 2 los costes y si se asociaban ambas, se incrementaba por 3. La hospitalización y las complicaciones son el principal componente del alto coste asociado a la diabetes.

Por otro lado se debe destacar la importancia de la utilización de estudios epidemiológicos de base poblacional y de los datos de morbilidad y mortalidad (229). Las enfermedades no transmisibles, especialmente las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes, consideradas la nueva pandemia del siglo XXI (27), afectan tanto a países desarrollados como a países en vías de desarrollo. Dichas enfermedades minan la salud, acortan la esperanza de vida y provocan enorme sufrimiento, invalidez y costes económicos (230), hecho que ha suscitado que la OMS promueva su vigilancia como parte de una estrategia global para prevenir y controlar a éstas y a sus principales factores de riesgo. La monitorización de las tendencias temporales y la distribución geográfica de las enfermedades son herramientas importantes para detectar cambios que alerten sobre las situaciones de riesgo para la población. Los datos de mortalidad, y por

ende, los estudios sobre la misma, se emplean para evaluar y monitorizar el estado de salud de las poblaciones a estudio. La mortalidad, si bien es el indicador de una consecuencia final de la enfermedad, constituye una buena fuente de información por tener una cobertura universal y estar muy estandarizada. Las estimaciones que se basan en dichos estudios son las que presentan un mayor grado de validez para realizar comparaciones temporales y geográficas del nivel de salud, de ahí, su amplia utilización como indicadores al permitir hacer comparaciones y evaluar tendencias. El patrón de mortalidad también se puede obtener analizando las distintas causas de muerte, siendo esta investigación la única forma de aproximarse al impacto poblacional de muchas enfermedades. El médico proporciona la información sobre la causa de fallecimiento cumplimentando el certificado de defunción, ésta se codifica según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y de acuerdo con dicha clasificación se elaboran las estadísticas de mortalidad. Tal y como ya se ha mencionado, hay que tener en cuenta que se producen diferencias tanto en la certificación y clasificación de la diabetes como en sus causas de defunción, cuando esta ocurre por otras distintas de la propia diabetes o por sus complicaciones, siendo una de las limitaciones que tienen estos estudios, subestimándose el problema.

La finalidad de un enfoque de riesgo es analizar la acción de un determinado factor o enfermedad sobre la población general, o de forma específica en los grupos de alto riesgo. Con ello se tiende a controlar los factores de riesgo conocidos y vulnerables, en un intento de disminuir la morbimortalidad de la enfermedad a estudio. Por tanto, el conocimiento de los grupos de alto riesgo de adquirir la enfermedad (incidencia), de tenerla (prevalencia) y de morir como consecuencia de ella (mortalidad), permite plantear acciones eficaces para evitarla, curarla o controlarla en caso de enfermedades crónicas como la DM. Su utilidad, también, se traslada hacia la rehabilitación del enfermo y la reeducación, principalmente en edad temprana. Este tipo de enfoque sirve para formular y probar hipótesis de causalidad, de prevención y de curación y/o control de la enfermedad, y en

último término para llevar a cabo evaluaciones de medidas de salud imprescindibles en la toma de decisiones administrativas por parte de los distintos servicios de salud.

Resumiendo, los estudios epidemiológicos en relación a la diabetes son indispensables para:

- 1) Establecer la magnitud real de esta enfermedad: mortalidad, morbilidad e impacto socioeconómico debidos a la misma.
- 2) Conocer la prevalencia, incidencia, distribución geográfica y sus complicaciones micro y macrovasculares.
- 3) Con los datos obtenidos, planificar la identificación y/o prevención de riesgos en individuos y poblaciones.
- 4) Como consecuencia de los puntos anteriores, desarrollar los pertinentes programas de investigación clínica y básica en dichos individuos, familias y poblaciones.
- 5) Proporcionar datos fiables para una epidemiología comparada de las enfermedades más importantes entre las distintas poblaciones a nivel mundial.

El estudio DRECE (201-203, 231) fue diseñado para conocer la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en la población española y su relación con los hábitos dietéticos. El estudio se inició con un corte transversal en 1991 (DRECE I) y la creación de un registro conteniendo datos demográficos, clínicos, factores de riesgo cardiovascular mayores, perfil de laboratorio (perfil lipídico y otras determinaciones bioquímicas básicas), y los resultados individualizados de una encuesta dietética. Los principales resultados de este estudio mostraron que la prevalencia de factores de riesgo no presentaba diferencias relevantes con las encontradas en otras sociedades occidentales. A pesar de ello, los datos de mortalidad en España parecían indicar la existencia de una clara paradoja entre ambas realidades: mortalidad relativamente baja y prevalencia de

factores de riesgo relativamente elevada (232-234). Transcurridos más de 13 años de seguimiento, el estudio DRECE III (205) pretendía, como objetivo primordial, establecer las relaciones entre las características epidemiológicas, clínicas y hábitos alimentarios iniciales de la cohorte DRECE con la mortalidad total y distribución por sus principales causas. Incluyó también la observación de la evolución y tendencia del patrón alimentario, perfil de factores de riesgo, y perfil lipídico en la población española. Es por tanto, una oportunidad en España de disponer de datos de epidemiología cardiovascular obtenidos de forma prospectiva, a través del análisis de una cohorte.

Existen otros estudios de gran valor, como el de la cohorte Manresa (200, 235) pero que tiene la limitación de ser un estudio local y focalizado en hombres trabajadores pertenecientes a una empresa concreta. O la cohorte del estudio MONICA-CATALONIA que también aporta una información relevante acerca de tendencias en mortalidad cardiovascular en Cataluña, aunque no sea un estudio prospectivo (206, 207).

El estudio DRECE cubre todas las regiones de nuestro país y la mayor parte de los estratos de edad para ambos sexos. Y sus resultados pueden permitir también, establecer el análisis de la mortalidad global y su distribución por sus principales causas en la subpoblación diabética, así como, el impacto que tiene esta enfermedad crónica en la población española, y permitirá analizar las variaciones producidas durante estos trece años. Con ello, se aportarían datos que ayudasen a definir estrategias sanitarias a las autoridades competentes en este tema e indicarían hacia dónde puede dirigirse de forma más eficiente la dedicación de recursos. Aún en el caso de que con los trece años de seguimiento no fuera suficiente como para poder establecer relaciones claramente significativas, sí se podrían mostrar las tendencias en la evolución de la mortalidad y de la diabetes en España y las posibilidades de modificación de las mismas a través de estrategias poblacionales.

La justificación de la presente tesis se puede concluir de este modo: la DM y las ECV son dos entidades de enorme peso en la salud pública porque se han constituido como uno de los principales problemas sanitarios actuales. Su importancia radica en la complicada imbricación de ambas que a lo largo de la introducción se ha ido desglosando. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad de la DM, como consecuencia de las complicaciones crónicas de la misma (61), en particular, las complicaciones macrovasculares. Asimismo, la DM aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular por ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad macrovascular. Dicha magnitud de morbilidad y mortalidad (136) se explica en parte por el sinergismo de la hiperglucemia con otros factores de riesgo cardiovascular pues, muchos de ellos son similares tanto para el desarrollo de la diabetes como de la ECV y se presentan agrupados en estos pacientes en lo que se denomina el síndrome de resistencia a la insulina o hiperinsulinismo. Esta es la característica común que subyace a la intolerancia a la glucosa, a la DM tipo 2 y a la ECV. Estas anomalías metabólicas surgen durante un largo periodo asintomático abocando en una enfermedad arteriosclerótica temprana, extensa y agresiva, de tal modo, que en el momento del diagnóstico los pacientes son especialmente vulnerables. Sin obviar, el destacado papel de las complicaciones microvasculares en la morbilidad-mortalidad de los diabéticos. Todo conlleva a que la DM se constituya como una enfermedad crónica de carácter pandémico tanto con una elevada mortalidad precoz y morbilidad con la subsiguiente pérdida de calidad de vida de dichos pacientes. Sin olvidar, el peso de la diabetes en los servicios sanitarios de los distintos países por los enormes costes generados. Son los estudios de cohortes poblacionales y de mortalidad los más adecuados para el estudio de esta enfermedad. Y el estudio DRECE es adecuado por sus características para llevar a cabo conclusiones aplicables a un subgrupo de población española sometido a esta grave enfermedad.

3.2 Hipótesis conceptual

- Las tasas de mortalidad entre la población diabética española son más elevadas que para la totalidad, siendo próximas a la de otras poblaciones diabéticas. Aunque el riesgo absoluto de mortalidad global y por enfermedad cardiovascular en España es inferior al de otros países occidentales, el riesgo relativo, o exceso de riesgo asociado a la existencia de diabetes es similar al observado en otras poblaciones.
- La mujer diabética sufre una pérdida de su relativa protección frente a la enfermedad cardiovascular asociado al ciclo hormonal menstrual, por lo tanto el riesgo asociado a la mortalidad total y principalmente por la enfermedad cardiovascular es mayor que en el hombre.

3.3 Objetivos concretos del proyecto de tesis

- I. Descripción de la tasa de mortalidad general de la subpoblación diabética de la cohorte DRECE tras 13 años de seguimiento.
- II. Estimación de la distribución de la mortalidad por las principales causas específicas de dicha subpoblación y su distribución por sexo.
- III. Elaboración del patrón de mortalidad de la población diabética española a través de los datos de las tasas de mortalidad total y de las principales causas específicas.
- IV. Estimación de la magnitud de la asociación de la diabetes con la mortalidad total y con las distintas causas específicas.

- V. Estimación del impacto de la diabetes en la población de estudio a través del exceso de mortalidad o riesgo atribuible, tanto para la mortalidad total como por las principales causas específicas.
- VI. Estimación del impacto del sexo en la población diabética a través de la obtención del exceso de mortalidad o riesgo atribuible, tanto para la mortalidad total como por las principales causas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

4.1.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional y descriptivo tipo cohorte histórica.

4.1.2 Ámbito del estudio

La población general de distintos puntos de la geografía española participantes en el estudio DRECE I cuya selección y muestreo se describirán a continuación.

4.1.3 Sujetos de estudio

La cohorte DRECE se compone de 4783 sujetos cuya evolución se ha seguido desde 1991 hasta 2004, y actualmente tiene una edad comprendida entre 18 y 73 años de edad. Su estado vital y causa de mortalidad han sido proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística mediante convenio.

4.1.4 Diseño Inicial del estudio DRECE I (202, 236)

El estudio DRECE fue diseñado en 1991 como un estudio transversal sobre un universo constituido por la población española de 5 a 59 años de edad, estratificada por edad y sexo. Y distribuida en ocho regiones geográficas según la división realizada por la Dirección General de Política Alimentaria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, para sus estudios de consumo alimentario en España.

4.1.5 Estimación del tamaño muestral y estratificación de la cohorte

DRECE

Se realizó en función de la prevalencia de hipercolesterolemia de un 25% (nivel de significación $p < 0.05$, error estimado máximo $\pm 4.6\%$ para el estrato de menor tamaño, con $n = 362$ individuos). Para cada uno de los seis estratos de edad considerados (5-12, 13-19, 20-29, 30-39, 40-49, y 50-59 años) se incluyó un número de participantes proporcional a la distribución real de individuos en la población española, y se estudió un número idéntico de individuos de ambos sexos.

4.1.6 Método de muestreo

Se optó por un muestreo por conglomerados, eligiéndose de forma aleatoria 54 centros de asistencia primaria como puntos básicos de selección. Cada uno de los centros seleccionó, de forma aleatoria, un tamaño muestral de acuerdo con su zona de cobertura y con el peso específico que representaba en el global de la población española. Se utilizaron dos sistemas para seleccionar a la población de forma aleatoria, de manera que si el centro disponía de un censo de usuarios potenciales o cupo (población geográficamente adscrita, no únicamente la que acude habitualmente al centro) se utilizó dicho censo y en caso de no disponer del mismo se utilizó un sistema de rutas aleatorias. El censo de usuarios fue el método empleado en un 80% de los centros participantes. Sólo en el 20% de los casos se utilizó un sistema de rutas aleatorias. La cobertura total estimada fue superior al 95% de la población española. El protocolo de recogida de datos tuvo cuatro partes: una encuesta sobre antecedentes personales y familiares (incluyendo consumo de tabaco y fármacos diversos), una encuesta dietética (recuerdo semanal), una exploración física básica (incluyendo peso en ropa interior, talla, presión arterial y frecuencia cardíaca) y una extracción de sangre (bioquímica).

4.1.7 Obtención de datos

En todos los casos, la encuesta, la exploración física y la extracción de sangre fueron realizadas en el centro de salud por el personal sanitario colaborador correspondiente, debidamente adiestrado para la correcta recogida de datos. No obstante, con el objeto de garantizar una recogida de información más homogénea, se redactó un manual de operaciones que contenía todas las instrucciones necesarias para la encuesta y exploración física, y se reunió a todo el personal colaborador con el fin de aclarar todos los detalles correspondientes.

4.2 Plan de análisis

4.2.1 Variables de estudio

1. **Diabetes mellitus:** Se ha definido diabético a aquel individuo que cumplía con los criterios diagnósticos para la diabetes según la ADA 2006 (9) y 2008 (11): Glucosa basal ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Se ha definido no diabético a aquel individuo que no cumplía con dichos criterios diagnósticos.
2. **Edad:** variable cuantitativa discreta, expresada en años y categorizada en 12 grupos definidos arbitrariamente: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55- 59.
3. **Sexo:** variable categórica expresada como varón o mujer.
4. **Talla:** variable cuantitativa continua expresada en metros.
5. **Peso:** variable cuantitativa continua expresada en kilogramos.
6. **IMC:** variable cuantitativa continua obtenida a través de la relación entre el peso y la talla, expresada como Kg/m^2 .

7. **Exploración física básica:** se incluye la medida de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

- **Presión arterial:** variable cuantitativa continua que se expresa en mmHg y se recogen tanto la presión arterial sistólica como la diastólica.
- **Frecuencia cardíaca:** variable cuantitativa continua que se expresa en latidos por minuto.

8. **Perfil lipídico** que consta de las siguientes variables:

- **Colesterol total:** variable cuantitativa continua expresada en mg/dl o en mmol/L (unidades del sistema internacional)
- **Lipoproteínas:** son proteínas sanguíneas que mediante electroforesis se pueden agrupar en:
 - **cHDL:** del inglés “cholesterol high-density lipoproteins” y en español: lipoproteínas de alta densidad. Es una variable cuantitativa continua expresada en mg/dl o en mmol/L.
 - **cLDL:** del inglés “cholesterol low-density lipoproteins” y en español: lipoproteínas de baja densidad. Es una variable cuantitativa continua expresada en mg/dl o en mmol/L. La mayoría de las veces su valor se obtiene de forma indirecta a través de la fórmula de Friedewald que es la siguiente:

$$cLDL = \text{colesterol total} - \left(cHDL + \frac{TGC}{5} \right)$$

- **VLDL:** del inglés “very low-density lipoproteins” y en español: lipoproteínas de muy baja densidad. Es una variable cuantitativa continua expresada en mg/dl o en mmol/L.
- **Apolipoproteínas:** apo A-I y apo B: Son las proteínas estructurales de la cubierta de las lipoproteínas. Se agrupan en cuatro familias que incluyen miembros de diferente estructura,

función y carácter metabólico. La apo A-I se encuentra principalmente en el HDL. La apo B está presente en los quilomicrones, lipoproteínas VLDL y LDL. Ambas, son consideradas como variables cuantitativas continuas expresadas en g/l.

- **Triglicéridos (TGC):** Es una variable cuantitativa continua expresada en mg/dl o en mmol/L.

9. **Perfil bioquímico básico:** que consta de las siguientes variables:

- **Glucosa:** variable cuantitativa continua expresada en mg/dl o en mmol/L.
- **Urea:** principal producto terminal del metabolismo de las proteínas y de los aminoácidos. Se trata de una variable cuantitativa continua expresada en mg/dl.
- **Ácido úrico:** sustancia nitrogenada producto final del catabolismo de las bases purínicas tanto endógenas como exógenas. Se trata de una variable cuantitativa continua expresada en mg/dl o en mmol/L.
- **Creatinina:** variable cuantitativa continua expresada en mg/dl o en mmol/L. Su eliminación es directamente proporcional a la función excretora renal.
- **Calcio sérico:** variable cuantitativa continua expresada en mg/dl o en mmol/L. El calcio existe dentro de la sangre en forma libre (calcio ionizado) y ligado a proteínas transportadoras (albúmina). La determinación del calcio sérico mide ambas formas.
- **Magnesio:** variable cuantitativa continua expresada en mEq/L.

- **Proteínas totales:** variable cuantitativa continua expresada en g/dl o g/L.
 - **Albúmina:** variable cuantitativa continua expresada en g/dl o g/L
 - **Transaminasas:**
 - **GOT:** (glutámico oxalacético transaminasa) o **AST** (aspartato-amino-transferasa): variable cuantitativa continua expresada en U/L.
 - **GPT:** (glutámico pirúvico transaminasa) o **ALT** (alanino-amino-transferasa): variable cuantitativa continua expresada en U/L.
 - **GGT:** (gamma-glutamil transpeptidasa): variable cuantitativa continua expresada en U/L.
10. **Encuesta sobre antecedentes personales y familiares:** presencia o ausencia de antecedentes personales de enfermedad cardiovascular: ángor, cardiopatía isquémica, IAM, ictus, ACV. Antecedentes de dichas enfermedades en familiares de primer grado.
11. **Datos nutricionales:** La encuesta sobre hábitos alimentarios se realizó mediante la aplicación de un cuestionario de frecuencia semicuantitativo de consumo de alimentos (CFCA) desarrollado y validado para la población adulta española (237). Posteriormente se realizó una transformación a nutrientes mediante la creación de una base de datos con la composición de los diferentes alimentos.

4.2.2 Principales variables de resultado

Las variables elegidas como principales para expresar el comportamiento han sido la mortalidad y el estado vital. Los datos sobre el estado vital y causa básica de defunción fueron aportados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en base a los certificados de defunción registrados y mediante convenio. La causa básica de defunción se codificó según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y según la misma se elaboran las estadísticas de mortalidad. La codificación por defunciones en España entre los años 1980 y 1998 se hizo en base a la novena revisión de la CIE, y desde Enero de 1999 se utiliza la décima (238). Por lo tanto, dado que el seguimiento de esta cohorte abarca desde 1991 hasta 2004, se han usado ambas revisiones en la codificación de las defunciones en dicho periodo.

Con posterioridad, se ha desglosado la mortalidad total agrupando las principales causas de muerte en 5 epígrafes: mortalidad total, por cáncer o tumores malignos, por patología circulatoria y dentro de la misma se ha diferenciado por enfermedad cardiovascular, y por “otras causas”. A continuación se explicaran en detalle. En el epígrafe de “mortalidad total” se han incluido todas las muertes que se han producido durante el periodo de seguimiento. En el epígrafe de “mortalidad por cáncer o tumores malignos” se han incluido todas las muertes que se han producido por neoplasias. En el epígrafe de “mortalidad por patología circulatoria” se han incluido todas las muertes que se han producido por causa circulatoria tales como patología cardíaca, cardiovascular, cerebrovascular y circulatoria periférica. En el epígrafe de “mortalidad por enfermedad cardiovascular” se ha incluido todas las muertes que se han producido por causa cardiovascular que engloban las cardiopatías isquémicas (ángor, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte súbita) y las enfermedades cerebrovasculares (infarto cerebral o ictus y hemorragias cerebrales). En el epígrafe de “mortalidad por otras “causas” se han incluido todos los

fallecimientos que se han producido por aquellas causas que no podían englobarse en cualquiera de los grupos anteriores.

La edad y el sexo se han considerado siempre en los análisis estadísticos para hacer los ajustes pertinentes. Se estudiará la modificación del efecto sobre las variables resultado y sobre las medidas de asociación.

4.2.3 Análisis de los datos

4.2.3.1 *Estadística descriptiva*

Se obtiene una descripción general de las distintas variables del análisis. El resumen de la información de las variables tratadas se presenta, para aquellas que son cualitativas o no numéricas, mediante su distribución de frecuencia absoluta y porcentaje. Las numéricas o cuantitativas se describieron mediante sus medidas de tendencia central, media o mediana, acompañadas de las medidas de dispersión, desviación estándar o rango intercuartílico.

4.2.3.2 *Estadística analítica*

4.2.3.2.1 Análisis de asociación

El estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de la Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. En caso de cumplir la normalidad, test de Kolmogorov-Smirnov, la relación entre variables cualitativas y cuantitativas se estudió mediante el t-test, dos grupos, o el análisis de la varianza, más de dos grupos, usándose la corrección de Bonferroni para estudiar las comparaciones dos a dos. En caso contrario, se usó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. La

asociación entre variables cuantitativas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

4.2.3.2.2 Medidas de frecuencia

Para estimar la incidencia del suceso, muerte o muerte por causa determinada, se utilizó la tasa de incidencia o la densidad de incidencia expresada en personas-años.

La **incidencia**: se define como el número de casos nuevos de enfermedad aparecidos en una determinada población sana en un periodo de tiempo establecido.

La **incidencia acumulada** es la fracción o porcentaje de un grupo de individuos libres de la enfermedad al inicio del estudio y que la desarrollan a lo largo de un determinado período de tiempo. Así pues, la incidencia hace referencia a los nuevos casos de la enfermedad o nuevos eventos, como la discapacidad o la muerte, que se producen en los sujetos seguidos. Esta se determina tras la identificación de un grupo de individuos susceptible sin enfermedad, y que se les examina periódicamente durante un intervalo de tiempo, para identificar y evaluar los casos nuevos que se desarrollan durante ese tiempo de seguimiento. Por tanto, el tiempo es lo fundamental porque define el intervalo durante el cual produjeron los nuevos casos.

La **densidad de incidencia** o **tasa de incidencia**: es uno de los enfoques fundamentales usados para estimar la incidencia. Determina el número de nuevos casos que aparecen en una población por unidad de tiempo de exposición. Es decir, refleja el potencial instantáneo de cambio en el estado de enfermedad o de estado vital, así como la fuerza de morbilidad o de mortalidad, respectivamente. Por tanto, con ella se estima la velocidad media o tasa media de aparición de nuevos casos en una población en un periodo específico de tiempo.

La densidad de incidencia se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$DI = \frac{I}{PT}$$

Donde:

I = es el número de casos nuevos en el periodo de seguimiento (t_0 , t)

PT = es la población-tiempo acumulada por la población candidata observada durante el periodo (t_0 , t). Siendo por tanto, el producto del número de personas (P) por el tiempo de exposición de cada una de ellas (T).

El denominador tiene en cuenta la variación de los intervalos de seguimiento de los distintos individuos. Dicho de otro modo, es el número de años libres de enfermedad o de exposición a un factor de riesgo o de observación en un estudio, que cada individuo aporta a la población de estudio hasta la fecha de diagnóstico, abandono, muerte por otra causa, fin del estudio o aplicación de los criterios de exclusión, etc. No se trata del número de individuos en riesgo durante un periodo de tiempo específico sino individuos-tiempo o personas-años en riesgo de padecer una enfermedad. Así, un individuo seguido durante 10 años aporta 10 personas-año al denominador, mientras que aquel que es seguido durante un año sólo aporta una persona-año. Por tanto, la densidad de incidencia se expresa como el número de nuevos casos dividido por el número total de personas-años en riesgo. Dicho enfoque también es útil para estimar la incidencia de la enfermedad en grandes poblaciones de tamaño conocido cuando se dispone de un recuento preciso de los nuevos casos y de una estimación de la población en riesgo.

Un inconveniente es que se produce una mezcla de las diferentes duraciones del seguimiento. Por lo que, un pequeño número de pacientes seguidos durante un tiempo prolongado puede aportar al denominador tanto como un gran número de pacientes seguidos durante un tiempo breve. Si estos pacientes seguidos durante largo tiempo son sistemáticamente diferentes de los seguidos a corto plazo, las medidas de incidencia resultantes pueden estar sesgadas.

4.2.3.2.3 Medidas de asociación (o medida de la magnitud de las asociaciones)

Ante toda asociación estadísticamente significativa entre un factor de riesgo y la enfermedad se debe determinar su magnitud para poder cuantificar el riesgo que produce la exposición a dicho factor.

El riesgo relativo (RR) es una medida de asociación que indica la magnitud de la misma o la relación entre un supuesto factor de riesgo y un efecto, así como la fuerza de la relación causal. Es *la razón* de la incidencia de un resultado entre los expuestos frente a los no expuestos.

Su interpretación es la siguiente: el rango puede extenderse desde 0 a ∞ . Cuando su valor es igual a 1 equivale a que las incidencias son iguales en ambos grupos, por lo que el factor de riesgo a estudio no tiene influencia en el desarrollo del efecto. Cuando el resultado es mayor de 1 significa que el factor puede estar implicado siendo responsable de la enfermedad o del resultado, pudiéndose establecer causalidad. De este modo, cuanto más grande sea el valor del RR, más fuerte es la asociación entre el resultado en cuestión y la exposición. Los valores de RR inferiores a 1 indican una asociación negativa, es decir, un efecto protector.

Cualquier factor de riesgo o causa de enfermedad, que esté distribuida de forma sesgada en los distintos grupos que se comparan, dará lugar resultados erróneos. Por tanto, es necesario ajustar y estratificar los análisis de asociación por las variables que generen una potencial confusión en los datos. En esta tesis el ajuste se realiza por varios motivos:

1. Por la evolución natural de la diabetes tipo 2, cuya prevalencia e incidencia aumentan con la edad.
2. Tanto la edad como el sexo son marcadores de riesgo fuertemente asociados a la mortalidad por cualquier causa, y su ajuste nos

proporciona un valor del riesgo de mortalidad por diabetes más cercano al verdadero.

3. En los estudios epidemiológicos relativos a mortalidad tanto total como por causas específicas, aportan tasas estandarizadas por edad y sexo. La estandarización permite aumentar su utilización como indicador, al permitir hacer comparaciones y poder evaluar las tendencias entre poblaciones con distinta distribución de edad y sexo. Dada la limitación que se tiene en cuanto al escaso número de muertes que se producen en esta cohorte, se ha evaluado estadística y matemáticamente la equiparación entre la estandarización de tasas y el ajuste por edad y sexo.

El ajuste del RR de muerte entre los distintos factores de riesgo analizados se realiza mediante la técnica de regresión riesgos proporcionales de Cox (239, 240). Este modelo es semiparamétrico, debido a que no elige una distribución de supervivencia particular, asumiendo que el riesgo instantáneo de sufrir un evento entre dos individuos cualesquiera es una proporción fija a lo largo del tiempo. Permite ajustar por posibles variables de confusión. La variable considerada como dependiente es el tiempo hasta el evento. La valoración de la fuerza de la asociación, que cuantifica la relación entre las variables independientes involucradas y la enfermedad o la muerte se realiza mediante el parámetro denominado ***hazard ratio***. Este es el potencial de riesgo instantáneo dada la presencia o ausencia de la variable de interés (exposición), y el proporcionado por el modelo se presenta con sus intervalos de confianza al 95%.

4.2.3.2.4 Medidas de impacto.

La cuantificación de las posibles consecuencias en la población de estudio por padecer la enfermedad (DM) se realiza mediante el cálculo del riesgo atribuible y la fracción atribuible (o fracción etiológica) en los expuestos.

El **riesgo atribuible** o **exceso de riesgo**: estima la diferencia entre el riesgo de un evento en el grupo expuesto y el no expuesto. En esta tesis, se define el exceso de riesgo de morir que puede atribuirse a la diabetes, por tanto, permite cuantificar la contribución de la misma (factor de riesgo) a la mortalidad en el grupo diabético (expuesto). Se puede interpretar como la parte de la incidencia de la mortalidad atribuible exclusivamente a esta enfermedad.

El riesgo atribuible es de gran utilidad para fines de investigación y administrativos en Salud Pública porque indica la magnitud del riesgo de la enfermedad o de muerte que se puede disminuir en el grupo de expuesto al eliminar el factor.

El riesgo atribuible se calcula utilizando la fórmula:

$$RA = P\left(\frac{E^+}{F^+}\right) - P\left(\frac{E^+}{F^-}\right) = I_e - I_o$$

Donde:

$P\left(\frac{E^+}{F^+}\right)$ Es la probabilidad condicionada de estar enfermo (E^+) entre los expuestos a un determinado factor de riesgo (F^+) o incidencia de enfermedad entre los expuestos (I_e)

$P\left(\frac{E^+}{F^-}\right)$ Es la probabilidad condicionada de estar enfermo (E^+) entre los no expuestos a un determinado factor de riesgo (F^-) o incidencia de enfermedad en los no expuestos (I_o)

La **fracción atribuible** o **porcentaje del riesgo atribuible** o **fracción etiológica**: es el exceso de enfermedad o de mortalidad en los expuestos que se debe exclusivamente al factor de exposición estudiado. En esta tesis, mide la proporción de fallecidos entre los diabéticos que

serían atribuibles a la propia DM (factor de riesgo) o representa el porcentaje de riesgo que se debe a la misma en el grupo expuesto. Se calcula como la diferencia en la incidencia de la enfermedad o muertes entre los individuos que están expuestos al factor de riesgo y aquellos que no están expuestos, dividida por la incidencia entre los expuestos.

$$FE = \frac{I_e - I_o}{I_e} = \frac{RA}{I_e} = \frac{RR - 1}{RR}$$

Donde:

I_e es la incidencia de enfermedad en el grupo de expuestos

I_o es la incidencia de enfermedad en el grupo de no expuestos.

RA es el riesgo atribuible

RR : es el riesgo relativo.

4.3 Consideraciones éticas

El estudio DRECE III ha sido sometido a un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado y respeta Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales.

5. RESULTADOS. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.1 Descripción de sujetos de estudio: subgrupos.

La cohorte DRECE está constituida por un total de 4783 individuos, de los cuales 149 (3,11%) son diabéticos y 4634 (96,98%) no diabéticos. Siendo por tanto, **la prevalencia de DM** de la cohorte al inicio del estudio del 3,11%.

5.2 Datos antropométricos de los subgrupos: sexo y edad

La distribución por sexo de los 149 diabéticos, muestra 94 (62,84%) hombres y 55 (37,16%) mujeres. La ratio hombre/mujer diabéticos es de 1,69. En los 4635 no diabéticos, 2249 (48,52%) eran hombres y 2386 (51,48%) eran mujeres.

La distribución por edad de los distintos subgrupos es la siguiente:

1. **Edad media** al inicio y final del estudio:

- Cohorte DRECE (4783 sujetos): 30,48 años y 46,28 años, respectivamente.
- Subgrupo diabético (149 sujetos): 48 y 62,68 años, respectivamente.
- Subgrupo no diabético (4634 sujetos): de 29,92 y 45,76 años, respectivamente.

La comparación entre las edades medias entre ambos subgrupos resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$)

2. **Edad media** del subgrupo de los **diabéticos** según sexo:

- Hombres (94): 61,97 años.
- Mujeres (55): 64,29 años.

La comparación entre ambas edades no fue significativa.

3. **La edad media de los fallecidos** (125 individuos):

- Subgrupo de diabéticos (23 individuos): 61,13 años.
- Subgrupo de no diabéticos (102 individuos): 55,60 años.

La diferencia de edades medias de los fallecidos es significativa con una $p < 0,006$.

Tabla 2: Edad media al inicio y final del seguimiento de la cohorte DRECE

Grupos	Edad media inicio de estudio (1991)	Edad media final de estudio (2004)
Cohorte DRECE	30,48	46,28
Subgrupo DM	48,00	62,68
Subgrupo no DM	29,92	45,76

5.3 Descripción de mortalidad: Prevalencia. Mortalidad total en los distintos subgrupos. Tasas de mortalidad.

De los 4783 individuos que constituían la cohorte DRECE, fallecieron 125 individuos entre 1991 y 2004. De ellos, 23 eran diabéticos, 18 hombres (78,26%) y 5 mujeres (21,74%). De los 102 no diabéticos que fallecieron,

71 (69,61%) eran hombres y 31 (30,39 %) eran mujeres. El conjunto de la cohorte seguida a lo largo de este tiempo aporta 70.930 personas-años.

La tasa de mortalidad de la cohorte DRECE fue de 1,76 (IC 95%:1,49-2,10) por 1.000 personas-años.

La tasa de mortalidad del subgrupo no diabético fue de 1,48 (IC 95% 1,22-1,79) por 1.000 personas-años, mientras que **la tasa de mortalidad del subgrupo diabético** fue de 11,14 (IC 95% 7,40- 16,77) por 1.000 personas-años. La comparación entre ambas tasas resultó estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Las tasas de mortalidad para el global de mujeres, así como para las **mujeres diabéticas y no diabéticas** en la cohorte DRECE fue de 0,99 (IC al 95%: 0,71-1,37) por 1.000 personas-años (36351 personas-años), de 6,37 (IC al 95%: 2,65-15,32) por 1.000 personas-años (784 personas-años) y de 0,87 (IC al 95% 0,61-1,24) por 1.000 personas-años (35.567 personas-años), respectivamente.

Las tasas de mortalidad en los hombres de la cohorte DRECE, así como para los **hombres diabéticos y no diabéticos** fue de 2,57 (IC al 95%: 2,09-3,16) por 1.000 personas-años (34.579 personas-años), 14,07 (IC al 95%: 8,86-22,33) por 1.000 personas-años (1279 personas-años) y 2,13 (IC al 95%:1,69-2,69) por 1.000 personas-años (33.300 personas-años), respectivamente.

Tabla 3: Tasas de mortalidad de los distintos subgrupos

Subgrupos	N (nº de muertes)	Personas-años	Tasa de mortalidad (1000 personas-años)	IC al 95%
Cohorte DRECE	125	70.930	1,76	(1,49 – 2,10)
Subgrupo DM	23	2.063	11,14	(7,40 – 16,77)
Subgrupo no DM	102	688.867	1,48	(1,22 – 1,79)
Mujer cohorte DRECE	36	36.351	0,99	(0,71 – 1,37)
Mujer DM	5	784	6,37	(2,65 – 15,32)
Mujer no DM	31	35.567	0,87	(0,61 – 1,24)
Hombre cohorte DRECE	89	34.579	2,57	(2,09 – 3,16)
Hombre DM	18	1.279	14,07	(8,86 – 22,33)
Hombre no DM	71	33.300	2,13	(1,68 – 2,69)

5.4 Análisis de las distintas causas de muerte en los subgrupos DM vs no DM. Análisis univariante de las principales variables

La tasa de mortalidad de la cohorte DRECE fue de 1,76 (IC 95%:1,49-2,10) por 1.000 habitantes (70.930 personas-años), y la **distribución por causa específica de muerte** fue la siguiente:

- **Cohorte DRECE (125):**

53 personas por cáncer (42,40%), 31 personas (24,80%) por causas circulatorias, de los cuales, 24 se debió a causa cardiovascular. Los 41 (32,80%) restantes se englobaron dentro de la categoría otras.

- **Subgrupo diabético (23):**

7 personas por cáncer (30,43%), 11 personas (47,82%) por causas circulatorias, 10 de los cuales, se debió a causa cardiovascular. Los 5 (21,73%) restantes se englobaron dentro de la categoría otras.

- **Subgrupo no diabético (102):**

46 personas por cáncer (45,09%), 20 personas (19,60%) por causas circulatorias, 14 de los cuales, se debió a causa cardiovascular. Los 36 (35,29%) restantes se englobaron dentro de la categoría otras.

Tabla 4: Mortalidad total y por distintas causas en los subgrupos DM y no DM

Causas mortalidad	DM	%	No DM	%	DRECE	%	Total	%
Todas	23	100,00	102	100,00	125	100,00	125	100,00
Cáncer	7	30,43	46	45,09	53	42,40	53	42,40
Circulatorias	11	47,82	20	19,60	31	24,80	31	24,80
Cardiovascular	10	*	14	*	24	*	24	*
Otras	5	21,73	36	35,29	41	32,80	41	32,80

* Hay que tener en cuenta que la mortalidad cardiovascular está incluida en causas circulatorias, pero debido a su enorme peso sobre la primera, se ha optado por reflejarlo en la tabla. Por ello, carece de %, porque no es sobre el total sino sobre el total de causas circulatorias.

Tabla 5: Distribución según sexo de la mortalidad total y por causas

Causas muerte	Hombres	%	Mujeres	%	Total cohorte DRECE	%
Cáncer	35	66,00	18	33,90	53	42,40
Circulatorio	23	74,19	8	25,81	31	24,80
C. Vascular	18	*	6	*	24	*
Otras	31	75,61	10	24,39	41	32,80
Total	89	71,20	36	28,80	125	100,00

* En esta tabla el motivo de que aparezcan huecos vacíos es el mismo que en la tabla 4.

Tabla 6: Análisis univariante de las principales variables

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Variables	Standard Error	Chi Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Sexo mujer	0,50558	24,685	0,1161	2,213	0,822	5,961
Colesterol total > 200 mg/dl	0,45321	0,4886	0,4846	0,728	0,300	1,771
Colesterol total > 240 mg/dl	0,42726	0,0055	0,9407	1,032	0,447	2,385
cLDL > 120 mg/dl	0,47489	0,0136	0,9072	0,946	0,373	2,400
cLDL > 160 mg/dl	0,42064	0,2079	0,6485	1,211	0,531	2,763
cHDL < 35 mg/dl	0,55011	0,1910	0,6621	1,272	0,433	3,738
cHDL < 45 mg/dl	0,42063	0,1240	0,7248	1,160	0,508	2,645
HTA criterio OMS	0,45326	26,447	0,1039	0,478	0,197	1,163
HTA criterio JNC VI	0,73995	19,920	0,1581	0,352	0,083	1,501
Edad	0,01853	0,7936	0,3730	0,984	0,949	1,020
TAS	0,01098	0,4758	0,4903	0,992	0,971	1,014
TAD	0,01746	62,227	0,0126	0,957	0,925	0,991
Urea	0,02126	12,084	0,2717	1,024	0,982	1,067
GGT	0,00301	0,1252	0,7234	0,999	0,993	1,005
TGC	0,00151	0,1103	0,7399	0,999	0,997	1,002
Proteínas totales	0,49400	0,3855	0,5347	0,736	0,279	1,938
Apo colesterol	0,00797	0,1038	0,7473	0,997	0,982	1,013
Apo B	0,00471	0,2209	0,6383	1,002	0,993	1,012
Tabaco	0,43783	0,2462	0,6198	0,805	0,341	1,898
Antecedentes familiares ECV (padre)	0,55578	0,1601	0,6891	1,249	0,420	3,712
Antecedentes familiares ECV (madre)	102,575	0,0848	0,7709	0,742	0,099	5,538
Antecedentes familiares ECV (hermanos)	1,570	0,0001	0,9929	0,000	0,000	0,000
Antecedente personal de DM	0,55579	26,207	0,1055	2,459	0,827	7,309
Antecedente personal de HTA	0,55574	0,0001	0,9930	1,005	0,338	2,987
Antecedente personal de angor	102,244	0,0414	0,8387	0,812	0,109	6,025
Antecedente personal de IAM	0,55378	118,667	0,0006	6,737	2,276	19,946
Arteriosclerosis	0,51274	53,587	0,0206	3,277	1,200	8,952
Ejercicio físico	0,42066	12,324	0,2669	1,595	0,699	3,638
Creatinina > 1,5 mg/ml	109,539	94,696	0,0021	29,102	3,400	249,069

En la tabla 6 se ha expuesto el resultado del análisis univariante de las principales variables, pero dada la complejidad de la misma y su gran contenido de datos numéricos se ha optado por realizar la siguiente tabla (tabla 7) con los HR más significativos.

Tabla 7: Resumen con los HR más significativos

Analysis of Maximum Likelihood Estimates (extract)						
Variables	Standard Error	Chi Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Creatinina>1,5mg/ml	109,539	94,696	0,0021	29,102	3,400	249,069
Antecedente personal de IAM	0,55378	118,667	0,0006	6,737	2,276	19,946
Arteriosclerosis	0,51274	53,587	0,0206	3,277	1,200	8,952
Antecedente personal de DM	0,55579	26,207	0,1055	2,459	0,827	7,309
Sexo mujer	0,50558	24,685	0,1161	2,213	0,822	5,961
Colesterol total > 240 mg/dl	0,42726	0,0055	0,9407	1,032	0,447	2,385
Antecedentes familiares ECV (padre)	0,55578	0,1601	0,6891	1,249	0,420	3,712
cLDL>160mg/dl	0,42064	0,2079	0,6485	1,211	0,531	2,763
ApoB	0,00471	0,2209	0,6383	1,002	0,993	1,012
Ejercicio físico	0,42066	12,324	0,2669	1,595	0,699	3,638
HDL<35 mg/dl	0,55011	0,1910	0,6621	1,272	0,433	3,738
HDL<45mg/dl	0,42063	0,1240	0,7248	1,160	0,508	2,645

En esta tabla, las variables están ordenadas según el valor del hazard ratio (en negrita) de mayor a menor, siendo dicho valor el más interesante a la hora de valorar la misma.

5.5 Estimadores de la magnitud: riesgo relativo, diferencia del riesgo o exceso de riesgo y fracción atribuible

En el conjunto de la población de estudio el **riesgo absoluto de mortalidad** en aquellos individuos que tienen diabetes frente a aquellos que no la presentan fue de 7,01 (IC del 95%: 4,59-10,69). Es decir, que los diabéticos se mueren 7 veces más frente a los no diabéticos (701%).

Si desglosamos la mortalidad total por causas se obtuvieron los siguientes **riesgos relativos absolutos**:

- por cáncer fue 4,73 (IC del 95%: 2,17-10,30).
- por causa circulatoria fue de 17,10 (IC del 95%: 8,35-35,05).
- por causa cardiovascular fue de 22,2 (IC del 95%: 10,03-49,19)
- por causa Otras fue de 4,32 (IC del 95%: 1,72-10,85).

Se ajustaron en la población total estos estimadores de la magnitud por sexo y edad para evaluar la contribución independiente de la DM en la mortalidad tras el ajuste progresivo para potenciales factores de confusión obteniendo los siguientes resultados de riesgo relativo ajustado, que se muestran en la siguiente tabla (tabla 8):

Tabla 8: Valores de HR ajustados por sexo y edad para los distintos epígrafes de mortalidad

	DM		Sexo		Edad	
	HR	IC	HR	IC	HR	IC
Mortalidad total	2,68	(1,69 – 4,26)	2,610	(1,77 – 3,85)	1,080	(1,07 – 1,11)
Mortalidad cáncer	2,12	(1,20 – 3,75)	1,710	(0,76 – 3,82)	1,110	(1,08 – 1,14)
Mortalidad circulatoria	5,67	(2,68 – 11,99)	2,894	(1,29 – 6,49)	1,123	(1,07 – 1,17)
Mortalidad cardiovascular	7,57	(3,29 – 17,39)	2,930	(1,16 – 7,42)	1,110	(1,06 – 1,17)
Mortalidad otras	3,29	(1,61 – 6,73)	1,990	(0,76 – 5,20)	1,060	(1,03 – 1,08)

Hay que tener en cuenta que aquellos valores en los que la unidad esté incluida en alguno de los límites del intervalo de confianza se considerarán como no estadísticamente significativos.

La cuantificación de las posibles consecuencias en la población de estudio por padecer diabetes se hace mediante el riesgo atribuible ajustado y la fracción atribuible ajustada a los expuestos. Hay que tener presente que el factor de exposición en esta tesis es la diabetes.

Los valores del **RA ajustado** que se obtuvieron fueron:

- Para mortalidad total: 0,13 o del 13% (IC del 95%: 0,074-0,19)
- Para mortalidad por cáncer: 0,037 o del 3,7% (IC del 95%:0,002-0,071)
- Para mortalidad circulatoria: 0,070 o del 7% (IC del 95%: 0,027-0,111)
- Para mortalidad cardiovascular: 0,064 o del 6.4% (IC del 95%:0,023-0,104)
- Para mortalidad Otras: 0,025 o del 2,5% (IC del 95%:0,00-0,054)

Los valores de **fracción atribuible ajustada** que se obtuvieron fueron:

- Para mortalidad total: 0,86 o del 86% (IC del 95%: 0,782- 0,90).
- Para mortalidad por cáncer: 0,79 o del 79% (IC del 95%: 0,54- 0,90).
- Para mortalidad circulatoria: 0,94 o del 94% (IC del 95%: 0,88- 0,97).
- Para mortalidad cardiovascular: 0,95 o del 95% (IC del 95%: 0,90-0,98).
- Para mortalidad Otras: 0, 77 o del 77% (IC del 95%: 0,42-0,90).

Tabla 9: Riesgo relativo, atribuible y fracción atribuible ajustados para las distintas causas de mortalidad en el subgrupo diabético

Mortalidad	Riesgo Relativo	IC al 95%	Riesgo Atribuible	IC al 95%	Fracción Atribuible	IC al 95%
Total	2,68	(1,69 – 4,25)	0,130	(0,074 – 0,190)	0,86	(0,78 – 0,90)
Cáncer	1,70	(0,77 – 3,82)	0,037	(0,002 – 0,071)	0,79	(0,54 – 0,90)
Circulatoria	5,67	(2,68 – 12,00)	0,070	(0,027 – 0,111)	0,94	(0,88 – 0,97)
ECV	7,57	(3,29 – 17,39)	0,064	(0,023 – 0,104)	0,95	(0,90 – 0,98)
Otras	1,99	(0,76 – 5,20)	0,025	(0,000 – 0,054)	0,77	(0,42 – 0,90)

5.6 Estimadores de la magnitud de la asociación entre la mortalidad y la DM según el sexo: riesgo relativo

Con el fin de comparar y valorar el riesgo de mortalidad en el conjunto de la cohorte según el sexo, se utilizó el riesgo relativo. De este modo, el **riesgo relativo** de muerte por sexo varón es de 2,58 (IC del 95%: 1,75-3,77) o 258% en el total de la misma, siendo por tanto, el sexo hombre un factor de riesgo de muerte en este estudio. Si lo desglosamos en el subgrupo diabético y no diabético, el RR resultante de morir en el grupo de hombres frente a mujeres entre los NO DM es 2,43 (IC del 95%: 1,60-3,7) siendo significativo. Es decir, el sexo varón es un factor de riesgo de mortalidad en el subgrupo no diabético.

Y el RR de morir en el grupo de hombres frente a mujeres entre los DM es 2,10 (IC del 95%: 0,83-5,36) siendo no significativo por incluir al 1 en uno de los límites del IC, por lo que el sexo hombre no es un factor de riesgo de muerte en el subgrupo diabético.

Tabla 10: Riesgos relativos según sexo en los distintos subgrupos

Subgrupos	Riesgo relativo de muerte según sexo	IC del 95%
Cohorte DRECE	2,58	(1,75 – 3,77)
No DM	2,43	(1,60 – 3,70)
DM	2,10	(0,83 – 5,36)

5.7 Causas específicas principales: por causas independientes con el CIE 9 o 10 en los diabéticos.

Tal y como se ha explicado en el apartado de material y métodos, los datos sobre el estatus vital y causa básica de defunción fueron aportados por el Instituto Nacional de Estadística (INE). La causa básica de defunción se codificó según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y de acuerdo con dicha clasificación se elaboran las estadísticas de mortalidad. En España, la CIE que ha estado vigente para codificar las defunciones ocurridas entre 1980 y 1998 ha sido la novena revisión (CIE-9), mientras que la causa básica de defunción ocurridas a partir del 1 de enero de 1999 fue la décima (CIE-10) (238). Al llevar a cabo el análisis de las principales causas específicas de muerte se han sumado ambos códigos CIE. Destaca como primera causa de muerte entre los diabéticos el infarto agudo de miocardio (4 casos), seguido del cáncer de pulmón (3 casos). Si se unen las causas cardiovasculares se obtienen 7 casos, siendo 6 todas las neoplasias.

Tabla 11: Principales causas de muerte (CIE-9 y CIE-10) en los diabéticos

Muerte (nº absoluto)	Código CIE	Causa
4	410	Infarto agudo de miocardio
1	436	Enfermedad cerebrovascular aguda pero mal definida
1	4149	Cardiopatía isquémica crónica no especificada
1	4275	Parada cardíaca
1	4254	Otras cardiomiopatías primarias
3	C349	Tumor maligno de los bronquios o del pulmón, parte no especificada
2	C189	Tumor maligno del colon, parte no especificada
1	C859	Linfoma no Hodgkin, no especificado
1	5715	Cirrosis hepática sin mención de alcohol
1	0091	Colitis, enteritis y gastroenteritis de supuesto origen infeccioso
1	J449	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no especificada
1	J440	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con infección aguda de las vías respiratorias inferiores
1	C55	Tumor maligno del útero, parte no especificada

En esta tabla se indican las principales causas de muerte según código CIE 9 y 10 en los diabéticos, sin exponer todas.

6. DISCUSIÓN

6.1 La diabetes como causa de mortalidad precoz

El objetivo principal de esta tesis ha sido analizar y cuantificar el impacto que la diabetes ejerce en la mortalidad, tanto total como por las principales causas, en España. Para ello, se ha estudiado la mortalidad de los diabéticos de la cohorte DRECE, una de las más importantes y destacadas de la población española, y cuyos resultados analizados son los obtenidos tras 13 años de seguimiento. En un primer momento, tal y como se ha explicado en apartados previos, se dividió la cohorte en dos subgrupos: diabéticos y no diabéticos. La función de la cohorte no expuesta (no diabéticos) es estimar la frecuencia de la enfermedad en la población de donde provienen los individuos que componen la cohorte expuesta (diabéticos), siendo ésta, la única forma de saber si la frecuencia de enfermedad difiere entre ambos subgrupos. Para poder llevar a cabo las comparaciones pertinentes, se equiparó el subgrupo no diabético con la población general. Los datos revelaron que la tasa de mortalidad de los diabéticos de esta cohorte en el periodo 1.991-2004 era de 11,14 por 1.000 personas-años (2.063 personas-años), mientras que la de los no diabético de 1,48 por 1.000 personas-años (68.867 personas-años), siendo la diferencia entre ambas tasas estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Se concluye con la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la diabetes, siendo dichos resultados coincidentes con los de múltiples estudios (241-255) que señalan a esta enfermedad como un factor emergente muy llamativo asociado a la mortalidad precoz.

Para evaluar las posibles consecuencias de la diabetes en la población estudiada y cuantificar la magnitud de la asociación se ha recurrido a los habituales estimadores de riesgo. La precisión de dichos estimadores se realizó mediante el cálculo del intervalo de confianza del 95%.

En esta tesis, se ha utilizado el riesgo relativo para el establecimiento de la fuerza de la relación causal entre la mortalidad y la diabetes, cuyo valor obtenido fue de 7,01 (IC del 95%: 4,59-10,69), es decir, los diabéticos se morían 7 veces más frente a los no diabéticos (701%). Destacando el mismo para la mortalidad por causa circulatoria: 17,10 (IC del 95%: 8,35-35,05) y por causa cardiovascular: de 22,2 (IC del 95%:10,03-49,19). El riesgo relativo ajustado por edad y sexo que se obtuvo para la mortalidad total entre los diabéticos fue de 2,68 (268%) (IC 95%: 1,69-4,25). Aunque a simple vista pueda parecer llamativa la diferencia entre el RR absoluto y el ajustado, este último permanece como un valor con una gran fuerza estadística, interpretándose como que los individuos diabéticos tienen casi 3 veces o un 300% más riesgo de morir que los que no poseen dicha condición, habiéndose ya descartado la porción del riesgo debida a la edad y al sexo.

El riesgo atribuible (RA) mide la diferencia entre el riesgo de evento en el grupo expuesto y el grupo no expuesto. Su aplicación práctica es medir el riesgo de muerte en los diabéticos que se atribuye exclusivamente a la misma, por tanto, nos proporciona la contribución de la diabetes a la mortalidad en el grupo diabético. El valor ajustado que se obtuvo fue de 0,1323 (IC del 95%: 0,10-0,16), es decir, que el riesgo de mortalidad por DM fue del 13,23%.

La fracción atribuible (FA) nos señala el exceso de mortalidad en los diabéticos debido exclusivamente al factor de exposición estudiado: la diabetes. Por lo que este estimador permite cuantificar el impacto que tendría una intervención que consiguiera reducir o eliminar el factor de riesgo. Su valor fue de 0,86 (IC del 95%: 0,782 - 0,90), lo que significa que el riesgo de mortalidad en estos pacientes, atribuible exclusivamente a la diabetes, representa el 86% del riesgo total de mortalidad de los diabéticos.

Los autores del estudio DRECE III (256) analizaron la mortalidad total, por causas y factores de riesgo, de esta cohorte. Pudieron observar que

tanto la mortalidad total como la cardiovascular compartían cuatro factores de riesgo conocidos. Estos son: edad, sexo, creatinina y diabetes. Estas dos últimas destacaban por su elevada magnitud de la asociación. Por lo que estos resultados refuerzan la teoría que la diabetes conlleva hacia una mortalidad precoz.

Los resultados de esta tesis son coincidentes con los obtenidos en el estudio San Antonio (255) que parten de una cohorte compuesta de 4.875 sujetos, con un seguimiento de 7-8 años. Demostraron cómo la diabetes se asoció significativamente con un incremento de mortalidad total. Obtuvieron un RR de 2,1, siendo menor que el de nuestra cohorte, y llama la atención teniendo en cuenta que la población de San Antonio (Texas) posee un alto riesgo cardiovascular, contrario a lo que ocurre en la población española.

El valor estadístico de esta investigación deriva de los resultados obtenidos, pero no se debería obviar la gran relevancia clínica de los mismos. Por ello, resulta evidente la magnitud del impacto que esta enfermedad tiene sobre la población, siendo el factor más determinante de la mortalidad precoz por todas las causas. La mortalidad precoz de la DM unida a su alta prevalencia, a su elevada morbilidad y a sus costes sanitarios, la sitúan en uno de los problemas más relevante de la salud pública, sin olvidar cómo se merma la calidad de vida de estos pacientes con la consecuente repercusión socio-laboral.

Se ha hecho hincapié en la gran utilidad del riesgo atribuible tanto para fines de investigación como administrativos en Salud Pública, porque indican el riesgo de mortalidad que se podría disminuir en el grupo de diabéticos al eliminar el factor de riesgo, la diabetes. Con ello también, se ha valorado el impacto que provoca esta enfermedad en el grupo sometido a su exposición.

En conclusión, con los datos obtenidos, tanto las Autoridades Sanitarias como las Sociedades Científicas deberían hacer más hincapié en planificar

la identificación y/o prevención de riesgos en individuos y poblaciones, mejorar las pertinentes políticas sanitarias y desarrollar programas de investigación clínica y básica en dichos individuos, familias y poblaciones. Para que de este modo proporcionen las herramientas más apropiadas al médico clínico, que en última instancia, es el que contacta con estos pacientes para que pueda ejercer un papel eficiente en su cuidado, evitando y/o disminuyendo su morbi-mortalidad y aumentando su calidad de vida.

6.2 Epidemiología de la DM: Prevalencia de DM en cohorte

DRECE:

Las tasas de prevalencia de DM de la cohorte DRECE fueron de 3,11% al inicio del estudio en el año 1991 y de 8,3% en el 1996 (257), probablemente sea debido a lo relativamente joven que era la cohorte al inicio del estudio (edad media de 30,48 años). La comparación entre las edades medias al inicio y final del estudio entre ambos subgrupos resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

La edad media de los fallecidos en el subgrupo de diabéticos y no diabéticos fue de 61,13 y 55,60 años, respectivamente, siendo la diferencia de las mismas estadísticamente significativa ($p < 0,006$). La comparación de edad media de los diabéticos según sexo no resultó significativa, con valores obtenidos para hombres y mujeres de 61,97 y 64,29 años respectivamente.

Se analizaron y se compararon los datos de prevalencia de la diabetes de nuestra cohorte tanto con la población española como con otras de sociedades desarrolladas. Respecto a los resultados de los estudios más importantes realizados en España se desprende lo siguiente:

- Según los datos de la encuesta nacional de salud 2003, la prevalencia obtenida fue de 5,02%. Si desglosamos estas cifras por grupos de edad, hallamos una gran diferencia entre el grupo de 35-45 años con una prevalencia del 1,17%, respecto al de mayores de 75 años del 19,25%. Menor es la diferencia que se produce si lo analizamos según el sexo: 4,73 en el total de hombres y 5,29 entre las mujeres, sin tener en cuenta la edad en esta última comparación. Los datos de los años 1987, 1997 y 2001 fueron para el global de la población del 3,8%, 5% y del 5,7% respectivamente.
- Goday (243) en el 2002 realizó una revisión de los estudios locales de base poblacional, presentando los resultados de la prevalencia de la DM y de la TAG. Junto con estos datos, nos informó de la región geográfica, tamaño muestral, edad de la población a estudio y criterios diagnósticos usados en dichos estudios. Las cifras obtenidas variaban desde 7,2% hasta 17,1%.
- La revisión de estudios españoles de base poblacional realizada por M. Ruiz-Ramos et al. (258) en el año 2006, señalan que la estimación de prevalencia de en nuestro país varían entre el 4,8 y el 18,7%.
- En el estudio REGICOR (259) la prevalencia de diabetes mellitus estandarizada por edad fue del 7,7% (IC del 95%: 7,3-8,1). Ellos observaron una mayor prevalencia en varones y un aumento con la edad.
- En otro estudio nacional en la población española de más de 60 años realizado por Banegas et al, (260) la prevalencia de diabetes conocida declarada (en su mayoría diabetes tipo 2) en 2001 fue del 17%.
- En sondeos selectivos efectuados en la población de edad avanzada, obesos y con historia familiar de anomalías glucémicas,

Masiá et al. (261) observaron prevalencias en la población general de hasta un 23%.

Las comparaciones efectuadas con estudios de base poblacional respecto a prevalencia mundial, principalmente de las sociedades occidentales, nos condujo a los siguientes hallazgos:

- Passa, P. (262), lleva a cabo una revisión de las tendencias de la DM en siete países de Europa, entre ellos España. Aprecia que desde 1995 a 1999 la prevalencia de DM tipo 2 se ha incrementado considerablemente, principalmente en Reino Unido, Alemania y Francia. La mayoría de los estudios (263, 264) han mostrado dicho incremento en toda Europa.
- La prevalencia de DM en la cohorte Verona (265, 266) fue de 2,61% (IC del 95%: 2,56-2,67) y se incrementó desde los 35 hasta los 75-79 años, siendo más alta para los hombres mayores de 69 años y para mujeres mayores de 75 años.
- En 1998 en los Estados Unidos, el número de personas que se estimó con diagnóstico de diabetes rondó los 10,4 millones, suponiendo un incremento de 2,9 millones desde 1980. En este mismo estudio de cohorte (244) se calculó una prevalencia del 5,1%. Boyle et al (267) predijeron que en el año 2025 la prevalencia de DM en los Estados Unidos, pasaría a ser mayor de 11 millones (4%), sufriendo un incremento del 165%. Y en el año 2050 rondaría los 12 millones (7,2%). Este enorme aumento se produce en el grupo de población ≥ 75 años (más del 271% entre las mujeres y más del 437% entre los hombres), siendo atribuido en más de la mitad a un envejecimiento progresivo de las poblaciones desarrolladas, sin obviar los cambios que se han producidos en la obesidad y los estilos de vida (268-270), así como otros factores demográficos:

cambios en el predominio de un determinado sexo y en la composición racial de algunas sociedades.

- La prevalencia de DM en una cohorte de gran tamaño en Brasil (248) fue de 7,6% y del 17,4% en el grupo de sujetos con edad comprendida entre 60-69 años, similar a la de otros países.
- Amos et al. (271) tras una meticulosa y extensa revisión de la literatura disponible, estimaron la prevalencia de la diabetes para los años 1995 y 2000 en 7 países representativos de todas las regiones europeas. Los autores predijeron un moderado descenso en Finlandia, un moderado incremento en Dinamarca y España y un incremento muy significativo en Gran Bretaña, Alemania y Francia.
- Otro estudio importante de la OMS (272) sobre proyecciones de prevalencia de diabetes en los adultos de la población mundial estimó que para el año 1995 sería del 4.% y del 5.4% en el año 2025. A medida que aumenta el desarrollo de los países aumenta ésta, concentrándose principalmente en áreas urbanas. El número de adultos con diabetes en el mundo se va a incrementar desde 135 millones en 1995 hasta 300 millones en el año 2025, ocurriendo la mayor parte en los países desarrollados con el 42%, de 51 a 72 millones, y del 170%, de 84 a 228 millones, en los países en vías de desarrollo. Los que tendrán el mayor número de diabéticos en el año 2025 serán la India, China y los Estados Unidos. En los países en vías de desarrollo la mayoría de los diabéticos tienen un rango de edad entre 45 y 64 años, difiere con los desarrollados donde son mayores de 65 años (272) y en estos hay más mujeres que hombres diabéticos. Los datos de España muestran una prevalencia aproximadamente del 7% en 1995, esperándose que sea mayor del 9% en 2025, teniendo en cuenta que estos cálculos se realizaron basándose en la población italiana y no con datos de la población española.

En resumen, la discrepancia en los datos sobre prevalencia se debe principalmente a:

- Las diferencias entre los distintos grupos etarios, que acorde con la evolución de la enfermedad aumenta la prevalencia conforme envejece la población.
- La estimación de la prevalencia a través de métodos diversos: registros médicos, registros de consumo fármacos, entrevista aleatoria, realización de analíticas.
- Los diversos criterios empleados en el diagnóstico de DM. De este modo, los de la OMS de 1985 eran una glucemia basal ≥ 140 mg/dl, o glucemia a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa de $75 \text{ g} \geq 200$ mg/dl. Sin embargo, en 1997, los criterios de la ADA de 1997 y OMS de 1999 fueron de glucemia basal ≥ 126 mg/dl, o glucemia a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa de $75 \text{ g} \geq 200$ mg/dl.
- La metodología de recogida de datos tan dispares que se utilizaron en cada estudio y al diferente ámbito socioeconómico y geográfico en que se desarrollaron los mismos.
- Llama la atención la alta prevalencia de diabetes ignorada y de intolerancia a la glucosa no detectada en la población española, que suponen un 23% y un 27% respectivamente (273, 274). La tipo 2 al no presentar apenas sintomatología permanece infravalorada.

Hay que resaltar que la mejora en el diagnóstico precoz, en la supervivencia de los pacientes diabéticos, o la combinación de todos ellos, que junto al envejecimiento de la población y al empeoramiento de los estilos de vida, tendentes a una ingesta hipercalórica y a un mayor sedentarismo con el consecuente incremento de la obesidad, nos conducen

hacia un aumento de la incidencia y de la prevalencia de la DM 2. Desafortunadamente en Europa no hay registros nacionales disponibles para establecer el número de pacientes con DM 2, por lo cual, se suele recurrir a datos disponibles de estudios de cohortes poblacionales, de estudios europeos de cooperación y de registros de venta de fármacos hipoglucemiantes.

6.3 Patrón de mortalidad de los diabéticos

De un total de 23 individuos diabéticos que fallecieron a lo largo del seguimiento, 7 (30,43%) murieron por cáncer, 11 (47,82%) por causa circulatorias, dentro de las cuales 10 fueron por causas cardiovascular y 5 (21,73%) por el epígrafe de otras causas. Entre las causas específicas de muerte codificadas por CIE 9 y 10, destaca entre los diabéticos de esta cohorte, en primer lugar el IAM con 4 (17,23%) defunciones del total y en segundo lugar, el tumor maligno de bronquios y pulmón, con 3 (13%) casos. Mientras que de los 102 pacientes no diabéticos que fallecieron, 46 (45%) murieron por cáncer, 20 (19,6%) por causa circulatorias, dentro de las cuales 14 fueron por causas cardiovascular y 36 (35,3%) por el epígrafe de otras causas. Esto indica que se está produciendo un cambio sustancial en los patrones de mortalidad, que difieren según se trate de una población diabética o si por el contrario, se realiza una valoración de la población global.

Se analizó el patrón de mortalidad entre los diabéticos de dicha cohorte DRECE, desglosándose la mortalidad total en cuatro grupos principales de causas, por cáncer, circulatoria, cardiovasculares y otras, y se cuantificó la magnitud de asociación con los estimadores anteriormente citados. Entre los resultados obtenidos, destaca llamativamente el riesgo relativo ajustado de muerte por enfermedad cardiovascular de 7,57, por lo que los diabéticos tienen casi 8 veces más riesgo de muerte por ECV que

los no diabéticos. El riesgo atribuible y la fracción atribuible, que cuantifican las posibles consecuencias en la población de estudio por padecer diabetes, destacaron los obtenidos por causas circulatorias y cardiovasculares, 0,94 o 94% y 0,95 o 95% respectivamente.

En el estudio DRECE III (256) observaron cómo se produce un importante cambio a lo largo de la última década en la mortalidad proporcional por cáncer y cardiovascular en España en los años 1991 y 2003, incrementándose el ratio de ambas de 0.99 a 1.24. Se debería destacar que los patrones de mortalidad de estas enfermedades varían según la edad y el sexo. Se puede afirmar que las mismas aumentan con la edad, de tal modo que a partir de los 35 años la tasa de mortalidad se duplica cada cinco años. Así, el informe del 2003 de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre la mortalidad en España (275), señalaba que la tasa de mortalidad cardiovascular aumenta más intensamente a medida que se incrementaba la edad, siendo superior a mil por 100.000 habitantes en las personas mayores de 70 años. Provocando que para el conjunto de la población las enfermedades del aparato circulatorio ocupen todavía el primer lugar como causa de muerte, ya que los ancianos son los que tienen tasas de mortalidad más elevadas y por tanto contribuyen en mayor medida a conformar el patrón de mortalidad total general.

Se puede concluir que tanto la diabetes como el sexo femenino son factores que obtienen mayores hazard ratio (HR), contribuyendo en la modelación de los patrones de mortalidad entre los diabéticos, destacado como primera causa de mortalidad las enfermedades circulatorias, en especial, la ECV.

Por otra parte, cabe destacar la ya mencionada paradoja española, pues, al llevar a cabo en España, país del ámbito mediterráneo, una comparación de las tasas de mortalidad ajustadas por edad respecto a las de otros países occidentales, se ha observado que presenta unas tasas relativamente más bajas para el total de las enfermedades circulatorias (276), principalmente para la cardiopatía isquémica. Éstas, según los datos

disponibles en 1996 (277-279) han sufrido una clara disminución en los últimos años. Aunque, si se analizan dichos datos dividiéndolos en mortalidad por causa cerebrovascular y cardioisquémica, se comprueba que este descenso está motivado fundamentalmente por el experimentado en la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares. Respecto a las mismas, nuestro país ocupa una posición intermedia-baja (280, 281) y su tendencia ha sido decreciente en los últimos 25 años (282). Cabría pensar, dado este cambio de patrón de la distribución de la mortalidad que se han mejorado los principales FRCV en España. Sin embargo, el estudio DRECE II (257, 283) demostró que a lo largo del tiempo, tanto en el grupo de alto como en los de bajo riesgo cardiovascular se producía un empeoramiento de la incidencia y prevalencia de estos FRCV.

También, observaron que las regiones más industrializadas de España presentaban peor perfil de RCV y mayor mortalidad. Esta observación conocida como “paradoja del sur de Europa”, indica que el análisis de los factores de riesgo cardiovascular clásicos explicaría solamente una parte del riesgo cardiovascular y que no tendrían en cuenta la contribución de posibles factores protectores. EL análisis de la cohorte del estudio VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptad) (284, 285) mostró que los menores valores de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) eran la única diferencia en el perfil lipídico entre los individuos que tuvieron un acontecimiento cardiovascular, aunque este tema continúa siendo de mucho debate.

Por tanto, cabe preguntarse si esta paradoja española se mantiene entre la población diabética que a tenor de los resultados obtenidos en esta tesis se observa que esta pierde su privilegio de pertenencia a una de las sociedades con menor riesgo cardiovascular. Por tanto, se puede concluir que el patrón de mortalidad de los diabéticos españoles queda modelado por las enfermedades circulatorias, siendo el IAM la primera causa de muerte entre dichos pacientes.

6.4 DM y mortalidad por ECV

Los valores del RA ajustado que se obtuvieron en el subgrupo diabético para la mortalidad total, circulatoria y cardiovascular fueron del 0,132 o de 13,2 % (IC del 95%: 0,074-0,19), del 0,070 o del 7% (IC del 95%: 0,027-0,111) y del 0,064 o del 6,4% (IC del 95%: 0,023-0,104) respectivamente. En dicho subgrupo, también destacaron aquellos valores de FA ajustados para la mortalidad total, circulatoria y cardiovascular que fueron del 86%, del 94% y del 95% respectivamente.

En consonancia con estos resultados, múltiples estudios (286-289) han mostrado que los individuos con diabetes tienen una mortalidad más elevada que aquellos sin diabetes, siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de mortalidad y de años perdidos entre los mismos. A su vez, los datos de numerosos estudios (290-294) evidencian el destacado papel de la DM como un FRCV que se ha establecido desde la década de los 80 y hasta la actualidad:

Koskinen et al. (245), destacaron las enfermedades circulatorias como la principal causa de muerte suponiendo casi las $\frac{3}{4}$ partes del exceso de mortalidad entre los diabéticos y la enfermedad isquémica cardíaca la mitad de dichas muertes.

En una cohorte en los Estados Unidos (244), la DM supuso el 10,6% de la mortalidad total. Los autores de este estudio apuntaron que la principal causa de muerte entre estos enfermos era la patología cardíaca. También observaron que las tasas de mortalidad son más altas para los diabéticos en todos los grupos de edad y sexo, aumentando con la edad.

Salles et al (248) analizaron la mortalidad por todas las causas, por la diabetes y por la ECV en una cohorte de una población hospitalaria de diabéticos de Brasil. Concluyen que los diabéticos brasileños tenían 3

veces más exceso de mortalidad que la población general debido a un aumento del riesgo de ECV.

Hay que mencionar el estudio Verona (266) por la semejanza de esta población del área mediterránea con la española, pues ambas pertenecen a la zona europea de bajo riesgo cardiovascular. El objetivo de dicho estudio fue determinar la prevalencia de diabetes conocida, y valorar la mortalidad por todas las causas en la cohorte Verona (Italia). Las tasas de mortalidad de los diabéticos fueron más altas que los no diabéticos para todos los grupos de edad. Más tarde, De Marco et al (265) realizaron el análisis de las causas específicas de la mortalidad de esta y concluyeron que los diabéticos estaban expuestos a un 42% de más riesgo de mortalidad por todas las causas que la población general.

Fox et al (295), realizaron un estudio sobre un grupo de individuos con una edad comprendida entre los 45-64 años de edad procedentes del Framingham Heart Study. El origen del mismo fue motivado porque numerosos estudios evidenciaban un descenso marcado en la mortalidad por ECV en los últimos 50 años. Sin embargo, este declinar ha sido menor entre los diabéticos. Dichos pacientes tienen entre 2 y 4 veces más riesgo de eventos CV que aquellos sin diabetes y poseen casi un 60% de incremento en riesgo de mortalidad precoz. Estos autores se plantearon si este comportamiento se mantenía en la actualidad, y observaron cómo se ha producido un 50% de reducción en la tasa de incidencia de eventos por ECV entre los adultos diabéticos de los Estados Unidos. De hecho, tanto los DM como lo no DM se han beneficiado de modo semejante de este declive en estas últimas décadas. Sin embargo, el riesgo absoluto de ECV entre los sujetos diabéticos permanece con un valor de 2 veces mayor comparado con personas sin DM.

El origen de esta acelerada ECV entre los diabéticos es múltiple, de hecho, varias investigaciones clínicas y experimentales indican que estos tienen un incremento en la actividad simpática, una neuropatía autonómica diabética concomitante y un aumento de la actividad del sistema renina

angiotensina. Además, presentan hipoxia funcional y niveles elevados de glucosa, produciéndose estrés oxidativo, y una alteración lipídica. La arteriosclerosis acelerada presente en los diabéticos tiene varios mecanismos implicados, entre los mismos podemos mencionar: las anomalías en las concentraciones y la composición de las lipoproteínas, su asociación con la hipertensión, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, glucosilación de las proteínas en el plasma y la pared arterial, oxidación lipídica, estado pro-coagulante y pro-inflamatorio asociado y alteración de la función endotelial (296).

Se puede concluir que los resultados de la presente tesis, se suman a lo referido en múltiples estudios (297) (248) (244, 247) (295) que indican que la mortalidad por causa cardiovascular es más elevada en los pacientes con diabetes mellitus. Dichos pacientes tienen un exceso de mortalidad precoz, siendo la enfermedad cardiovascular la causa principal tanto de fallecimiento como de años perdidos y el infarto agudo de miocardio la causa más frecuente entre las defunciones.

6.5 DM y mortalidad por cáncer:

Tal y como ya se ha repetido en apartados anteriores, de los 23 individuos diabéticos que fallecieron, 7 (30,43 %) murieron por cáncer, ocupando el segundo lugar en el total de causas específicas de muerte el tumor maligno de bronquios y pulmón, con 3 (13%) casos.

En el análisis de los resultados de esta tesis, destaca el exceso de mortalidad respecto al cáncer en el subgrupo de diabéticos. Se obtuvo un riesgo relativo de muerte por cáncer de 4,73 (IC 95%:2,31-9,68). El RR ajustado por edad y sexo fue de 2,12 (IC 95%: 1,20-3,7). La RA ajustada

fue del 0,037 ó del 3,7% (IC del 95%: 0,02- 0,05) y la fracción atribuible ajustada de 0,79 (IC del 95%: 0,54-0,90) o 79%, que al incluir en uno de los límites del intervalo de confianza al 1, pierde la significación estadística. Esto podría explicarse en parte porque la muestra de muertes recopiladas hasta la fecha resulte insuficiente para poner de manifiesto dicha relación. Se debería esperar algunos años a que esta cohorte envejezca para poder analizar de nuevo estos resultados y la posible asociación entre la DM y el cáncer.

Esta explicación se apoya en la evidencia aportada por la cohorte Verona (265, 298). En primer lugar estudiaron las causas específicas de mortalidad en la diabetes tipo 2 tras de 5 años de seguimiento, no encontrándose asociación entre la DM 2 y la mortalidad por neoplasias. Sin embargo, estos mismos investigadores, 10 años más tarde, realizaron un nuevo análisis y pudieron establecer dicha asociación con determinados cánceres: hígado en ambos sexos, y de mama y del tracto biliar en mujeres. Concluyeron que la evaluación y manejo de los FR del cáncer en los diabéticos deberían tener importantes implicaciones.

Otro estudio europeo sobre una cohorte de una población griega (299) de características similares a la española, en el que participaron un total de 28.572 personas, entre 20 y 86 años, con un seguimiento de 3,7 años, observaron 275 fallecimientos, 54 (19%) de ellos por enfermedad coronaria y 97 (35%) por cáncer, resultados que coinciden con los hallazgos del DRECE III (256).

Estudios recientes, muestran que los patrones de mortalidad de los países desarrollados están sufriendo un cambio, siendo en la actualidad el cáncer la primera causa de muerte en algunos países (299, 300) y probablemente en España vaya también en esa dirección. La Sociedad Americana del Cáncer (300) ha observado que cuando se agregan los datos de mortalidad por edad, desde 1999, el cáncer supera a la enfermedad cardiaca como la principal causa de muerte en personas menores de 65 años, siendo el de pulmón y bronquios el más frecuente, al igual que ocurre

en la cohorte DRECE. Por tanto, la DM2 y el cáncer suponen dos de los principales problemas de salud entre la población adulta de las sociedades desarrolladas (301). Se ha de tener presente que del total de pacientes con cáncer, entre el 8 y el 18% de los mismos tienen diabetes como condición médica comórbida y esto depende de la localización de cada tumor (302).

Hay pocos estudios dirigidos hacia la búsqueda de la relación entre ambas enfermedades, o el impacto que la diabetes provoca en el cáncer. Ambas aumentan con la edad, de hecho, el 60% de los pacientes que son diagnosticados de cáncer tienen una edad mayor de 65 años (303) y el 17% de las personas mayores de 65 años tienen diabetes (304). Varios estudios de cohorte (305-314) han hallado una asociación consistente entre la DM 2 y la hiperglucemia con determinados tipos de cáncer tales como los de páncreas, hígado, colon, mama y endometrio. Esta relación es difícil de analizar por varias razones: en primer lugar, porque determinados cánceres comparten con la DM algunos de los factores de riesgo más importantes, tales como obesidad, dislipemia y sedentarismo. En segundo lugar, aquellos tipos de cánceres muy raros no pueden ser estudiados a través de cohortes, sino por casos y controles para evitar sesgos.

Los estudios de cohorte son los que mayor evidencia aportan al enlace etiológico entre la alteración del metabolismo de la glucosa y el desarrollo del cáncer. En alguno de ellos, y previo al desarrollo del cáncer, se han medido la respuesta insulínica tras sobrecarga de glucosa y la resistencia a la insulina (315-317), y se han observado que los adultos con una alteración en la glucemia tienen un mayor riesgo de mortalidad por cáncer en comparación con aquellos adultos con un metabolismo glucémico normal, tanto después de ser diagnosticados del padecimiento de un cáncer como tras someterse a tratamiento para el mismo (253, 317).

Sin duda, el metabolismo de la glucosa es un proceso complejo, en el que varios componentes de las rutas metabólicas reguladoras podrían explicar el posible detonador para el desarrollo del cáncer. La DM tipo 2, supone el 95% de la diabetes en el adulto, y como ya se ha detallado a lo

largo de esta tesis, se caracteriza por una resistencia a la insulina, con el consecuente hiperinsulinismo y la producción inapropiada de glucosa hepática. Dicho hiperinsulinismo activa la producción de hormonas de crecimiento aberrantes (318), siendo por tanto estas alteraciones las que podrían dirigir el crecimiento celular anómalo y participar en su regulación (319-321).

Tras la revisión de la literatura actual, se observa una gran controversia en la evidencia obtenida por estudios poblacionales respecto a la relación entre la diabetes y la mortalidad por neoplasias. Existen muchos estudios, que indican que la mortalidad global por neoplasias es similar en diabéticos y no diabéticos. Algún estudio sin embargo, informan de un exceso de mortalidad por cáncer entre los pacientes diabéticos (313). A pesar de ello, en el análisis de las cifras de mortalidad en los Estados Unidos destacan la ECV, el cáncer y la DM que sumaron el 65% del total de muertes en el año 2000. Y en el año 2001 la ECV supuso el 38,5%, las neoplasias el 23% y la DM el 3% del total de las muertes. Esto hizo que la ADA (American Diabetes Association), ACS (American Cancer Society) AHA (American Heart Association) llevaran a cabo una agenda común para la realización de una revisión de estrategias en la prevención y detección precoz de la ECV, el cáncer y la diabetes (322). Estas tres asociaciones concluyeron que a pesar de la abundancia de datos obtenidos, de las publicaciones de guías y del establecimiento de objetivos, la tendencia de la mortalidad empeoraba. Tuvieron en cuenta que estas enfermedades comparten FR y estilos de vida comunes, de este modo, la nueva iniciativa de colaboración de estas tres entidades se enfocaba hacia un compromiso dirigido a la creación de una plataforma de prevención, detección temprana y tratamiento del cáncer, de la diabetes y de las ECV. Y llevan a cabo su objetivo mediante la colaboración entre organizaciones claves, el aumento de la conciencia pública sobre los estilos de vida saludables, y el incremento de la acción legislativa a través de una mayor financiación tanto para el acceso de programas de prevención primaria como de investigación. Y la reconsideración del concepto de la revisión médica

periódica como una plataforma efectiva para la prevención, la detección temprana y el tratamiento. También creen necesario fomentar los esfuerzos de colaboración tanto de organizaciones privadas, sin fines de lucro, gobiernos federales y estatales, servicios de atención médica privados, aseguradores, y del servicio público de salud.

6.6 Diferencias de mortalidad entre los diabéticos según el sexo

Se llevó a cabo una primera comparación de las tasas de mortalidad total entre hombres y mujeres de toda la cohorte y más tarde dicha comparación en los subgrupos diabético y no diabéticos, cuyos resultados obtenidos fueron los siguientes: la tasa de mortalidad de los varones diabéticos y no diabéticos para dicho periodo de seguimiento fueron de 14,07 (IC al 95%: 8,86- 22,33) por 1.000 habitantes (1.279 personas-años) y 2,13 (IC al 95%:1,69-2,69) por 1.000 habitantes (33.300 personas-años) y por el rango de edad, respectivamente. Y en las mujeres diabéticas y no diabéticas fueron de 6,37 (IC al 95%: 2,65- 15,32) por 1.000 habitantes (784 personas-años) y 0,8716 (IC al 95% 0,61-1,24) por 1.000 habitantes (35.567 personas-años) respectivamente.

El riesgo relativo (RR) de muerte por sexo varón fue de 2,58 (IC: 1,75-3,77) o 258% en el total de la cohorte DRECE. Desglosando dicho riesgo en dos subgrupos: diabéticos y no diabético el RR resultante de morir en el grupo de hombres frente a mujeres entre los no diabéticos fue de 2,43 (IC 95%: 1,60-3,7) siendo estadísticamente significativo. Es decir, que en el subgrupo no diabético los hombres tenían 2,43 veces más riesgo de muerte que las mujeres no diabéticas. Sin embargo, el RR de morir en el grupo de hombres frente a mujeres entre los DM fue 2,10 (IC 95%: 0,83-5,36), pero al incluir la unidad uno de los intervalos de confianza, el valor de dicho RR resultó ser no significativo. Por lo que se concluye que la mujer

diabética sufre una pérdida de su habitual protección ante la mortalidad total y por ECV.

Al realizar el ajuste, los **HR por sexo mujer** obtenidos más elevados fueron la mortalidad total, circulatoria y cardiovascular, con valores de 2,61 (IC 95 %: 1,77-3,85), 2,894 (IC 95 %: 1,29-6,49) y 2,93 (IC 95%: 1,16-7,42) respectivamente.

Los resultados obtenidos acerca de la mortalidad según el sexo entre los diabéticos son múltiples:

1. Marrugat et al (323), realizaron una interesantísima revisión sobre la epidemiología de las ECV en la mujer, aportando no sólo datos de nuestro país sino de las principales sociedades industrializadas. Afirman que tanto la mortalidad poblacional por enfermedad cerebrovascular como por IAM, hasta los 84 años, es menor en mujeres que en varones (324-327), pero la razón en la mortalidad por IAM entre varones/mujeres depende de la edad (328), que varía según los países de estudio (329). En promedio, las mujeres desarrollan el IAM de 7 a 10 años más tarde que los varones (330, 331). Estas tras presentar un IAM pierden esa ventaja respecto a la incidencia y la mortalidad, siendo la mortalidad poblacional a los 28 días mayor en mujeres, especialmente en las pacientes hospitalizadas (332, 333). Y al ajustar por edad dicha mortalidad resulta un 20% mayor en las mujeres, especialmente en países de baja incidencia de esta enfermedad. En España, la mortalidad en las mujeres es mayor únicamente en las hospitalizadas por un primer IAM, siendo menor en las demás formas de presentación de la cardiopatía isquémica.

2. Gu K. et al (334), mostraron que en los Estados Unidos los hombres diabéticos tenían una disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria más lenta que aquellos sin esa condición, mientras que las mujeres diabéticas presentaron un incremento en mortalidad por enfermedad coronaria.
3. Gu et al (335) realizaron un estudio de cohorte en el que incluyeron 51.735 hombres y mujeres finlandeses entre 25 y 74 años durante un periodo medio de seguimiento de 17,2 años. El objetivo principal de este estudio fue comparar la independencia y los efectos conjuntos de la DM y del IAM en la mortalidad por EC (enfermedad coronaria), por ictus, por ECV y total. Así como, examinar si la asociación independiente de DM e IAM respecto la mortalidad difería según el sexo. Compararon las asociaciones entre la prevalencia de DM y EC previa con la mortalidad por EC, ECV, ictus y mortalidad total en ambos sexo. Hallaron que tanto la diabetes como el IAM provocaban un incremento marcado de la mortalidad total y por ECV en las mujeres, teniendo mayor magnitud la asociación entre DM y mortalidad que la encontrada entre IAM y mortalidad. Sin embargo, en el sexo varón ocurría a la inversa. Y el RR de muerte por ECV, EC y por todas las causas fue más alto entre mujeres diabéticas que en hombres diabéticos. De hecho, estas tuvieron riesgos más altos de EC, ECV, ictus y mortalidad total que las no diabéticas con un IAM previo.
4. En el estudio Verona (265, 298), encontraron que las mujeres con edades comprendidas entre los 65-74 años mostraron una tasa de mortalidad mayor que los hombres (2,27 IC 95%: 1,92-2,66 vs 1,50 IC 95%:1,30-1,72).
5. El estudio prospectivo de Zandbergen et al (336) cuyo objetivo fue investigar si el sexo femenino se asociaba con la enfermedad macrovascular y muerte, independientemente de

los conocidos FRCV relacionados con la diabetes tipo 2, tales como nefropatía o retinopatía. El ajuste por los FRCV clásicos, como la edad, la PAS, el IMC, el tabaco, el colesterol total y el cHDL, la severidad de albuminuria o la presencia de retinopatía, incrementó el exceso del riesgo en la mujer. También hallaron que la diferencia entre los sexos no se debía a un resultado diferente en el acceso a los cuidados de salud, tal y como han preconizado algunos investigadores.

6. El estudio de Framingham (328, 337) mostró que la incidencia de ECV estaba asociada de forma lineal y positiva con los niveles de glucosa en mujeres pero no en hombres.
7. El estudio HOORN (338) valoró la asociación continua entre la concentración de glucosa con la mortalidad y la interacción según el sexo en aquellos individuos que no presentaban una DM conocida, sin lograr realizar ninguna contribución significativa en el tema en cuestión.
8. El estudio San Antonio (255) parte de una cohorte compuesta de 4875 sujetos, con un seguimiento de 7-8 años. Los investigadores encontraron que la DM se asociaba significativamente con un incremento de mortalidad total con un valor de RR de 2,1 y para mortalidad ECV de 3,2 en hombres y de 8,5 en mujeres.
9. El estudio DECODE (339) cuyo objetivo fue evaluar si la asociación entre los diferentes grados de hiperglucemia

(incluyendo aquella DM de nuevo diagnóstico y asintomática) y el riesgo de mortalidad por todas las causas y por ECV era diferente según el sexo respecto otros FRCV. Esta asociación se ajustó por edad, centro de estudio, IMC, PAS, colesterol total y tabaco. Así pues, aquellos individuos fumadores, hipertensos, hipercolesterolémicos y con sobrepeso, su RR de mortalidad por ECV era de 1,3 a 2,1 veces mayor en las mujeres que en hombres diabéticos, comparándose con individuos normoglucémicos. Sus investigadores encontraron que las mujeres diabéticas perdían su relativa protección frente a la ECV. El cálculo de las tasas de mortalidad por ECV entre las diabéticas fue de 2 a 5 veces mayores que en aquellas no DM. Mientras que en los hombres diabéticos el cálculo varió de 1 a 3 veces frente a los no DM (13) (340). De ello se deduce, que la hiperglucemia podría tener un efecto sinérgico más fuerte con el tabaco, la HTA, la hipercolesterolemia y el sobrepeso en la mujer que en el hombre. Otro interesante estudio (28) también indicó que el incremento del riesgo de ECV de las mujeres diabéticas podría estar mediado en parte porque el perfil lipoproteico favorable normal de la mujer se pierde en presencia de diabetes.

10. El estudio de Natarajan et al.(341), entre cuyos objetivos específicos se encontraba determinar la diferencia del efecto sexo-dependiente de la DM en la mortalidad por enfermedad coronaria comparado con una ECV ya establecida, encontraron que las mujeres diabéticas tenían un mayor riesgo de ECV fatal que aquellas mujeres no diabéticas con ECV establecida. Sin embargo, en hombres el mayor riesgo lo presentaban los no diabéticos con ECV establecida. También observaron que las tasas de mortalidad por ECV ajustadas por

edad eran más altas en las mujeres diabéticas. Esta enfermedad mantuvo la asociación con un incremento significativo de riesgo para la mortalidad por ECV a pesar del ajuste por otros FRCV.

11. La guía consenso de prevención cardiovascular de la mujer de la AHA/ACC concluye que la DM tiene mayor impacto en el riesgo de ECV en mujeres que en hombres (342).

Tal y como se ha explicado, la DM se ha asociado con un incrementado riesgo de enfermedad coronaria, de enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. Siendo la enfermedad coronaria y el ictus las principales causas de muerte entre estos pacientes (343). Este exceso de riesgo de enfermedad macrovascular y de muerte asociadas a la DM parece ser más alto en mujeres que en hombres (335, 341, 344, 345). Sin embargo existen discrepancias que aún no se han aclarado tal y como se ha visto en los párrafos anteriores y se ha especulado si esta diferencia podría deberse a FRCV conocidos como la duración de la diabetes y la PAS, o por un menor uso de cuidados sanitarios en las mujeres (346, 347). En muchos estudios (332, 333, 348-354) se mantienen dichas diferencias a pesar de los ajustes por los principales FRCV, especulándose que la mayor edad y la prevalencia de comorbilidad, en particular la diabetes, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, en las mujeres lo explicarían en parte (330). Y otros estudios (7, 8, 14) (346, 347, 355) lo explican por una distribución diferente de otros FR.

El meta-análisis llevado a cabo por Kanaya et al (347), cuyo objetivo fue establecer la OR de EC fatal y no fatal debido a la diabetes para ambos sexos, no encontraron diferencias estadísticamente

significativas tras un ajuste por los clásicos FRCV modificables. Ellos observan que la mayoría de los estudios parten del hecho de que la diabetes es un FR de EC más fuerte en mujeres que en hombres, pero pocos estudios han ajustado sus resultados por los FRCV clásicos como la edad, la HTA, el colesterol total y el tabaco. Para ello, realizaron una búsqueda pormenorizada en MEDLINE, en la Cochrane y en bibliografías de artículos relevantes. Calcularon la tasas absolutas de muerte por ECV atribuible a la DM para cada sexo y observaron que el exceso de muertes atribuibles a la diabetes fue más alto entre los hombres que mujeres para todas las edades excepto para los mayores de 85 años.

Por tanto, tal y como se ha expuesto, la mayoría de los estudios afirman que la mujer diabética tiene mayor riesgo de muerte por ECV. La posible explicación para este fenómeno podría ser que estas comparadas con las no diabéticas pueden tener un mayor grado de severidad de los FRCV que los hombres o que los FRCV pudieran tener un mayor impacto en mujeres que en hombres. Puesto que el riesgo de ECV fatal era más alto en las mujeres diabéticas, eso sugería que la protección natural de la mujer respecto a la ECV se reducía en presencia de DM. Así pues, el análisis por separado y en combinación del efecto de los FR podría ayudar a la clarificación de su papel en la protección ECV observada en mujeres sin diabetes.

Hay varios mecanismos biológicos que sustentan hipótesis que expliquen esta diferencia según el sexo: los niveles bajos de cHDL, la elevación de los niveles de triglicéridos, sobre todo ricos en lipoproteínas, junto con niveles más elevados de peroxidación lipídica independientemente del control glucémico, todo ello conllevaría a que la mujer diabética presente cifras de prevalencia de cardiopatía isquémica que se incrementan hasta en 200 veces, a diferencia del varón diabético cuyo riesgo sólo aumenta en tres veces (356, 357). La DM ha demostrado tener mayores efectos adversos en estas en relación al índice cintura-cadera, cLDL, cHDL, tamaño de las partículas cLDL, apoproteína B, apolipoproteína

A, fibrinógeno (358), marcadores de inflamación crónica (PCR, factor de necrosis tumoral [TNF α], ICAM-1 o interleucina [IL-6]) (359).

En resumen la existencia de otros FRCV concomitantes y el exceso de glucosa circulante, podría afectar adversamente a la protección cardiovascular en relación con los estrógenos al disminuir la producción vascular y plaquetaria de óxido nítrico (360)(18), de este modo se incrementa el tono vascular, la agregación plaquetaria y la proliferación vascular.

Las mujeres pre-menopáusicas diabéticas tienen una discapacidad significativa de la función endotelial, principal disfunción, similar a la de los hombres diabéticos.

Por otro lado el síndrome metabólico es más frecuente entre las mujeres, al igual que la obesidad que favorece a dicho síndrome, promoviendo la secreción de moléculas proinflamatorias, que desempeña un importante papel en el desarrollo de disfunción endotelial y, por consiguiente, en la patogénesis de la arteriosclerosis (361). Siendo el impacto de estas alteraciones entre las mujeres diferente según la edad.

La obesidad parece ser el factor más determinante en la aparición de marcadores inflamatorios de la enfermedad cardiovascular en mujeres jóvenes, mientras que el síndrome metabólico es capaz de predecir mejor el futuro del riesgo cardiovascular en las mujeres postmenopáusicas (362).

En España, tal y como se ha mencionado con anterioridad, las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad en ambos sexos, y los tumores malignos la segunda (363). También se ha apreciado que la forma en que se manifiesta la enfermedad cardiovascular difiere entre ambos sexos (364). Aunque en las últimas décadas se ha objetivado un descenso de la mortalidad cerebrovascular, el ACV sigue siendo la primera causa de muerte en la mujer de los países occidentales (365).

Se puede concluir que nuestros resultados son concordantes con la mayoría de los estudios. Aunque el objetivo de esta tesis no es aclarar los mecanismos patogénicos por los cuales la mujer diabética tiene mayor riesgo de muerte que el hombre y cómo sufre una pérdida de su habitual protección ante la mortalidad total y por ECV. Nuestros resultados deberían sumarse a todos aquellos estudios que demuestran la necesidad de reforzar los programas dirigidos a disminuir la enfermedad cardiovascular en la mujer.

7. CONCLUSIONES

1. **El estudio DRECE** es adecuado para el estudio de la mortalidad total y por las principales causas de la población diabética española. **La prevalencia de DM** de la cohorte al inicio del estudio fue del 3,11%, siendo consistente respecto a los descritos en la literatura teniendo en cuenta lo relativamente joven que era dicha cohorte al inicio del estudio. **La tasa de mortalidad del subgrupo diabético y no diabético fueron del 11,14 (IC 95%: 7,40-16,77) y del 1,48 (IC 95%: 1,22-1,79) por 1.000 personas-años, respectivamente.** La comparación de ambas tasas resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).
2. **La principal causa específica de mortalidad** de los diabéticos fueron las enfermedades cardiovasculares, en concreto el IAM, seguida por el cáncer.
3. La diabetes se perfila como una causa de mortalidad precoz principal en España. Estos presentan un **riesgo relativo ajustado** por edad y sexo para la mortalidad total casi tres veces mayor que el resto de la población. En el **patrón de mortalidad de la población diabética española** destacan las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de mortalidad y es inverso al de la población general española donde los tumores son la primera causa de muerte.

4. La estimación del impacto de la diabetes en la población de estudio se realizó a través del **exceso de mortalidad o riesgo atribuible ajustado por edad y sexo**, tanto para la mortalidad total como por las principales causas específicas, destacando para la mortalidad total (13%) y para la mortalidad circulatoria (7%). Los valores **más altos de fracción atribuible ajustada** obtenidos entre los diabéticos fueron para la mortalidad total (86%) y para la mortalidad cardiovascular (95%), representando el porcentaje de fallecidos entre los diabéticos cuya muerte es atribuible a la diabetes.
5. Para el conjunto de la población el sexo varón es un factor de riesgo, sin embargo deja de serlo entre los diabéticos. **La mujer diabética** es más vulnerable que el hombre, perdiendo su protección relativa frente a la ECV. El riesgo relativo de muerte por sexo varón en el subgrupo no diabético fue de 2,43 (IC del 95%: 1,60-3,7); dicho riesgo pierde significación en el subgrupo diabético: 2,10 (IC del 95%: 0,83-5,36).

8. RECOMENDACIONES

La aplicación en Salud Pública de los resultados de esta tesis debería recaer principalmente en un manejo intenso de los FRCV en los diabéticos. Según la evidencia obtenida, los diabéticos españoles pierden su privilegio protector ante la ECV. O dicho de otro modo, la diabetes debe ser entendida como una entidad de alta carga de riesgo para aquellos individuos que la padezcan.

Hay que enfatizar en la necesidad de comprender la magnitud sexo-específica del riesgo asociado a la DM, por que la mujer diabética puede beneficiarse particularmente, a través de intervenciones más intensas para reducir su riesgo CV. De tal modo que los programas de intervención y la toma de una actitud enérgica en lo que se refiere al tratamiento y prevención podría modificar su evolución devastadora.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.iqb.es/d_mellitus/historia/historia10.htm historia de la diabetes mellitus. http://www.iqb.es/d_mellitus/historia/historia10.htm
2. ENTRALGO L. Historia Universal de la Medicina. Madrid: Edición digital; 1972.
3. <http://www.saludyvigor.com/Bestcollips/historia.htm> historia de la diabetes. <http://www.saludyvigor.com/Bestcollips/historia.htm>
4. Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization. Diabetes Res Clin Pract. 1999 1999;44(1):21-6.
5. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. Diabetes. 1979 1979;28(12):1039-57.
6. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. [; Review]. 1985 1985;727:1-113.
7. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. [Guideline; ; Practice Guideline]. 2003 2003;26 Suppl 1:S5-20.
8. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. [Guideline; ; Practice Guideline]. 1997 1997;20(7):1183-97.
9. Standards of medical care in diabetes--2006. Diabetes Care. [; Practice Guideline]. 2006 2006;29 Suppl 1:S4-42.
10. Engelgau M, Narayan K, Herman W. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000 Oct;23(10):1563-80.
11. Standards of medical care in diabetes--2008. Diabetes Care. 2008 Jan;31 Suppl 1:S12-54.
12. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998 1998 Jul;15(7):539-53.
13. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care. [Consensus Development Conference; ; Review]. 2003 2003;26(11):3160-7.
14. Davidson M, Schriger D, Peters A, Lorber B. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. JAMA. 1999 Apr;281(13):1203-10.

15. Dechenes C, Verchere C, Andrikopoulos S, Kahn S. Human aging is associated with parallel reductions in insulin and amylin release. *Am J Physiol.* 1998 1998 Nov;275(5 Pt 1):E785-91.
16. Cline G, Petersen K, Krssak M, Shen J, Hundal R, Trajanoski Z, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 1999 1999 Jul;341(4):240-6.
17. Grundy S. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1999 1999 May;83(9B):25F-9F.
18. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2002 2002 Jul;25(7):1135-41.
19. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care.* 2001 2001;24(11):1936-40.
20. Clua Espuny JL. [Diabetes and hypertension: a growing and costly epidemic]. *Aten Primaria.* [Editorial]. 2006 2006;38(10):542-3.
21. Engelgau MM, Narayan KMV, Saaddine JB, Vinicor F. Addressing the burden of diabetes in the 21st century: better care and primary prevention. *J Am Soc Nephrol.* [; Review]. 2003 2003;14(7 Suppl 2):S88-91.
22. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998 1998;21(9):1414-31.
23. Chaturvedi N, Jarrett J, Shipley MJ, Fuller JH. Socioeconomic gradient in morbidity and mortality in people with diabetes: cohort study findings from the Whitehall Study and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes.[see comment]. *BMJ.* 1998;316(7125):100-5.
24. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev.* [; Review]. 1987 1987;3(2):463-524.
25. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama.* [; Review]. 2002 2002 May;287(19):2570-81.
26. Resnick H, Shorr R, Kuller L, Franse L, Harris T. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association-defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults: the health, aging and body composition study. *J Clin Epidemiol.* 2001 2001 Sep;54(9):869-76.
27. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. *Natl Vital Stat Rep.* 2003 2003 Nov;52(9):1-85.
28. Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes Care.* [; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 1999;22(5):773-8.

29. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Bargeró G, Gallone G, et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999 1999 Mar;42(3):297-301.
30. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999 1999 May;22(5):756-61.
31. Florkowski CM, Scott RS, Coope PA, Moir CL. Predictors of mortality from type 2 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand; a ten-year cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. [Comparative Study; ; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 2001;53(2):113-20.
32. Fuller J, Elford J, Goldblatt P, Adelstein A. Diabetes mortality: new light on an underestimated public health problem. *Diabetologia*. 1983 1983 May;24(5):336-41.
33. Gatling W, Tufail S, Mullee MA, Westacott TA, Hill RD. Mortality rates in diabetic patients from a community-based population compared to local age/sex matched controls. *Diabet Med*. 1997 1997;14(4):316-20.
34. Goday A. [Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications]. *Rev Esp Cardiol*. [; Review]. 2002 2002;55(6):657-70.
35. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*. 1998 1998;21(7):1138-45.
36. Hoyert D, Heron M, Murphy S, Kung H. Deaths: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep*. 2006 2006 Apr;54(13):1-120.
37. Koskinen SV, Reunanen AR, Martelin TP, Valkonen T. Mortality in a large population-based cohort of patients with drug-treated diabetes mellitus. *Am J Public Health*. 1998 1998;88(5):765-70.
38. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999 1999;16(6):466-71.
39. Moss S, Klein R, Klein B. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health*. 1991 1991 Sep;81(9):1158-62.
40. O'Connor PJ, Spann SJ, Woolf SH. Care of adults with type 2 diabetes mellitus. A review of the evidence. *J Fam Pract*. [; Review]. 1998 1998;47(5 Suppl):S13-22.
41. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *Bmj*. 2001 2001 Jun;322(7299):1389-93.
42. Salles GF, Bloch KV, Cardoso CRL. Mortality and predictors of mortality in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. [; Multicenter Study]. 2004 2004;27(6):1299-305.
43. Swerdlow A, Jones M. Mortality during 25 years of follow-up of a cohort with diabetes. *Int J Epidemiol*. 1996 1996 Dec;25(6):1250-61.

44. Tierney E, Geiss L, Engelgau M, Thompson T, Schaubert D, Shireley L, et al. Population-based estimates of mortality associated with diabetes: use of a death certificate check box in North Dakota. *Am J Public Health*. 2001 2001 Jan;91(1):84-92.
45. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj*. [Clinical Trial; ; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial]. 1998 1998 Sep;317(7160):720-6.
46. Passa P. Diabetes trends in Europe. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002 2002 Sep-Oct;18 Suppl 3:S3-8.
47. CODE-2: revealing the costs of type 2 diabetes in Europe. EASD Satellite Symposium Report, Brussels, 27 September 19991999.
48. Lopez Bastida J, Serrano Aguilar P, Duque Gonzalez B. [The social and economic cost of diabetes mellitus]. *Aten Primaria*. 2002 2002 Feb;29(3):145-50.
49. Rubio JA, Alvarez J. [Economic costs of diabetes mellitus: critical review and cost-benefit evaluation of proposed strategies for its reduction]. *Aten Primaria*. 1998 1998 Sep;22(4):239-55.
50. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sanchez E, Corral-San Laureano F, Fernandez-Fernandezc I. [Mellitus diabetes in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities.]. *Gac Sanit*. [English Abstract;]. 2006 2006;20 Suppl 1:15-24.
51. Ballesta, M. Costes directos e indirectos de la diabetes mellitus tipo 2. *Avances en Diabetes*. 2002;18(supl):1:20.
52. Hart WM, Espinosa C, Rovira J. [Costs of known diabetes mellitus in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 1997 1997 Sep;109(8):289-93.
53. Villar Alvarez F, Banegas Banegas, J.R., Donado Campos, J.de M. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras.: INFORME SEA2003.
54. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961 1961;55:33-50.
55. F R-A. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y "emergentes": implicaciones para la investigación y la prevención. In: Banegas JR GP, Rey-Calero J, editor. *Clin Invest Arteriosclerosis*2001. p. 15-22.
56. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol*. [; Review]. 1996 1996;27(5):964-76.
57. Pearson TA, McBride PE, Miller NH, Smith SC. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 8. Organization of preventive cardiology service. *J Am Coll Cardiol*. [; Review]. 1996 1996;27(5):1039-47.

58. Jacoby R, Nesto R. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992 1992 Sep;20(3):736-44.
59. Kannel W, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979 1979 Mar-Apr;2(2):120-6.
60. TR D. The Framingham study The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
61. Nesto R. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 6:S11-8.
62. RJ J. Diabetes, hyperglycaemia and arterial disease. In: Edward Arnold, editor. *Complications of diabetes*. 2nd edn. ed. London 1982. p. 179–203.
63. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hörmann A, et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia*. 1996 1996 Dec;39(12):1540-5.
64. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. [; Multicenter Study]. 1993 1993;16(2):434-44.
65. Pan W, Cedres L, Liu K, Dyer A, Schoenberger J, Shekelle R, et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol*. 1986 1986 Mar;123(3):504-16.
66. Wilson P, Cupples L, Kannel W. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Am Heart J*. 1991 1991 Feb;121(2 Pt 1):586-90.
67. de Vegt F, Dekker J, Ruhé H, Stehouwer C, Nijpels G, Bouter L, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1999 1999 Aug;42(8):926-31.
68. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998 1998 Aug;21(8):1236-9.
69. Saydah S, Miret M, Sung J, Varas C, Gause D, Brancati F. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care*. 2001 2001 Aug;24(8):1397-402.
70. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999 1999 Aug;354(9179):617-21.
71. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001 2001 Feb;161(3):397-405.
72. Kannel W, McGee D. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 1979 May;241(19):2035-8.

73. Barrett-Connor E, Cohn B, Wingard D, Edelstein S. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1991 1991 Feb;265(5):627-31.
74. Andersson D, Svärdsudd K. Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care*. 1995 1995 Dec;18(12):1534-43.
75. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. 2003 2003 Mar;26(3):688-96.
76. Stratton I, Adler A, Neil H, Matthews D, Manley S, Cull C, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 2000 Aug;321(7258):405-12.
77. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998 1998;21(7):1167-72.
78. Wingard D, Barrett-Connor E, Scheidt-Nave C, McPhillips J. Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM. A population-based study. *Diabetes Care*. 1993 1993 Jul;16(7):1022-5.
79. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 1998 Sep;352(9131):837-53.
80. Feskens E, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol*. 1992 1992 Nov;45(11):1327-34.
81. Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 1998 Jul;339(4):229-34.
82. Mukamal K, Nesto R, Cohen M, Muller J, Maclure M, Sherwood J, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2001 2001 Aug;24(8):1422-7.
83. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein H, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000 2000 Aug;102(9):1014-9.
84. Newman A, Siscovick D, Manolio T, Polak J, Fried L, Borhani N, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation*. 1993 1993 Sep;88(3):837-45.
85. Abbott R, Brand F, Kannel W. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham Study. *Am J Med*. 1990 1990 Apr;88(4):376-81.

86. Meijer W, Hoes A, Rutgers D, Bots M, Hofman A, Grobbee D. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 1998 Feb;18(2):185-92.
87. Hiatt W, Hoag S, Hamman R. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation.* 1995 1995 Mar;91(5):1472-9.
88. Jude E, Oyibo S, Chalmers N, Boulton A. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care.* 2001 2001 Aug;24(8):1433-7.
89. Beks P, Mackaay A, de Neeling J, de Vries H, Bouter L, Heine R. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia.* 1995 1995 Jan;38(1):86-96.
90. Uusitupa M, Niskanen L, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Circulation.* 1990 1990 Jul;82(1):27-36.
91. Diabetes-related amputations of lower extremities in the Medicare population--Minnesota, 1993-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998 1998 Aug;47(31):649-52.
92. Fabris F, Zancocci M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I, et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. *Stroke.* 1994 1994 Jun;25(6):1133-40.
93. Himmelmann A, Hansson L, Svensson A, Harmsen P, Holmgren C, Svanborg A. Predictors of stroke in the elderly. *Acta Med Scand.* 1988;224(5):439-43.
94. Folsom A, Rasmussen M, Chambless L, Howard G, Cooper L, Schmidt M, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care.* 1999 1999 Jul;22(7):1077-83.
95. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Hankey GJ, Anderson CS. Predictors of death and vascular events in the elderly : the Perth Community Stroke Study. *Stroke.* 2000;31(4):863-8.
96. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke.* 1994 1994 Jun;25(6):1157-64.
97. Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou H, Olsen T. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1994 1994 Oct;25(10):1977-84.
98. You R, McNeil J, O'Malley H, Davis S, Thrift A, Donnan G. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke.* 1997 1997 Oct;28(10):1913-8.

99. Luchsinger J, Tang M, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001 2001 Oct;154(7):635-41.
100. Hankey G, Jamrozik K, Broadhurst R, Forbes S, Burvill P, Anderson C, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1998 1998 Dec;29(12):2491-500.
101. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke*. 1996 1996 Feb;27(2):210-5.
102. Parving H, Hommel E, Mathiesen E, Skøtt P, Edsberg B, Bahnson M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 1988 Jan;296(6616):156-60.
103. Orchard T, Dorman J, Maser R, Becker D, Drash A, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes*. 1990 1990 Sep;39(9):1116-24.
104. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1999 1999 Jan;55(1):1-28.
105. Bojestig M, Arnqvist H, Hermansson G, Karlberg B, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994 1994 Jan;330(1):15-8.
106. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(10):859-63.
107. Parving H, Andersen A, Smidt U, Hommel E, Mathiesen E, Svendsen P. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 1987 Jun;294(6585):1443-7.
108. Knowler WC KC, editor. Population comparisons of the frequency of diabetic nephropathy: Martinus Nijhoff Publishing; 1988.
109. Mogensen C, Christensen C, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983 1983 May;32 Suppl 2:64-78.
110. Mogensen C. The kidney in diabetes: how to control renal and related cardiovascular complications. *Am J Kidney Dis*. 2001 2001 Jan;37(1 Suppl 2):S2-6.
111. Borch-Johnsen K. Epidemiology of microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. A review. *Diabete Metab*. 1993;19(1 Pt 2):133-7.
112. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med*. 1996 1996 Feb;156(3):286-9.
113. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels,

- mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med.* 1998 1998 May;158(9):998-1004.
114. Appel G, Radhakrishnan J, Avram M, DeFronzo R, Escobar-Jimenez F, Campos M, et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care.* 2003 2003 May;26(5):1402-7.
 115. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H, Keane W, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004 2004 Jun;65(6):2309-20.
 116. Martínez Ocaña J, Romero R. [Tobaccoism and albuminuria in hypertension and diabetes: is tobacco also harmful for the kidney?]. *Med Clin (Barc).* 1999 1999 Feb;112(5):176-8.
 117. Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report. The Working Group on Hypertension in Diabetes. *Arch Intern Med.* 1987 1987 May;147(5):830-42.
 118. CE M. Progression of nephropathy in long-term diabetic with proteinuria and effect of initials antihypertensive treatment. *Scand J Lab Invest.* 1976;36:383-8.
 119. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998 1998 Sep;317(7160):703-13.
 120. Romero R, Salinas I, Lucas A, Teixidó J, Audi L, Sanmarti A. Comparative effects of captopril versus nifedipine on proteinuria and renal function of type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1992 1992 Sep;17(3):191-8.
 121. Viberti G, Mogensen C, Groop L, Pauls J. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA.* 1994 1994 Jan;271(4):275-9.
 122. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyene T, Menard J, Passa P. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ.* 1988 1988 Oct;297(6656):1092-5.
 123. Romero R, Salinas I, Lucas A, Abad E, Reverter J, Johnston S, et al. Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care.* 1993 1993 Apr;16(4):597-600.
 124. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet.* 1997 1997 Jun;349(9068):1787-92.
 125. Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rohde R. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993 1993 Nov;329(20):1456-62.
 126. Bo S, Ciccone G, Rosato R, Gancia R, Grassi G, Merletti F, et al. Renal damage in patients with Type 2 diabetes: a strong predictor of mortality. *Diabet Med.* 2005 2005 Mar;22(3):258-65.

127. Brancati F, Cusumano A. Epidemiology and prevention of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1995 1995 May;4(3):223-9.
128. Martínez Castela A, de Alvaro F, Górriz J, González M. [Consensus guidelines for managing diabetic nephropathy: are they really valid?]. *Nefrologia*. 2005;25 Suppl 4:28-33.
129. Ceballos M, López-Revuelta K, Saracho R, García López F, Castro P, Gutiérrez J, et al. [Dialysis and transplant patients Registry of the Spanish Society of Nephrology]. *Nefrologia*. 2005;25(2):121-4, 6-9.
130. Mur Martí T, Franch Nadal J, Morató Griera J, Llobera Serentill A, Vilarrubias Calaf M, Ros Espin C. [Nephropathy and microalbuminuria in type II diabetes]. *Aten Primaria*. 1995 1995 Nov;16(9):516-24.
131. Esmatjes E GI, Cacho L, De Pablos PL, Rodríguez R, Roche MJ, et al. Nefropatía en la diabetes mellitus tipo II: prevalencia en España. *Avances en Diabetología*. 1997;13:29 35.
132. Esmatjes E, Castell C, Gonzalez T, Tresserras R, Lloveras G. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996 1996 May;32(3):157-63.
133. Esmatjes E, Castell C, Goday A, Montanya E, Pou J, Salinas I, et al. [Prevalence of nephropathy in type I diabetes]. *Med Clin (Barc)*. 1998 1998 Jan;110(1):6-10.
134. De Pablos P, Martinez J, Martinez M, Doreste J. Prevalence of micro- and macroalbuminuria in a Canarian population of type 2 diabetic patients. Relationship with blood pressure, lipid profile, obesity and metabolic control. *Diabetes Metab*. 1998 1998 Sep;24(4):337-43.
135. Robles N, Cid M, Roncero F, Pizarro J, Sánchez-Casado E, Pérez Miranda M. [Incidence of diabetic nephropathy in the province of Badajoz along the period from 1990 to 1994]. *An Med Interna*. 1996 1996 Dec;13(12):572-5.
136. Ortuño J. [Diabetes mellitus and diabetic nephropathy. How big is the problem?]. *Nefrologia*. 2001;21 Suppl 3:4-11.
137. Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis*. 1999 1999 Nov;34(5):795-808.
138. Javitt J, Aiello L. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med*. 1996 1996 Jan;124(1 Pt 2):164-9.
139. Klein R, Klein B, Moss S. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1992 1992 Dec;15(12):1875-91.
140. Kahn H, Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1974 1974 Jul;78(1):58-67.
141. Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks K. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol*. 1999 1999 Nov;117(11):1487-95.
142. Hanis C, Chu H, Lawson K, Hewett-Emmett D, Barton S, Schull W, et al. Mortality of Mexican Americans with NIDDM. Retinopathy and other

- predictors in Starr County, Texas. *Diabetes Care*. 1993 1993 Jan;16(1):82-9.
143. Fuller J, Stevens L, Wang S. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001 2001 Sep;44 Suppl 2:S54-64.
 144. Parvanova A, Iliev I, Filipponi M, Dimitrov B, Vedovato M, Tiengo A, et al. Insulin resistance and proliferative retinopathy: a cross-sectional, case-control study in 115 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 2004 Sep;89(9):4371-6.
 145. Klein R, Moss S, Klein B, DeMets D. Relation of ocular and systemic factors to survival in diabetes. *Arch Intern Med*. 1989 1989 Feb;149(2):266-72.
 146. Klein B, Klein R, Moss S. Self-rated health and diabetes of long duration. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1998 1998 Feb;21(2):236-40.
 147. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989 1989 Apr;32(4):219-26.
 148. Knudsen S, Bek T, Poulsen P, Hove M, Rehling M, Mogensen C. Macular edema reflects generalized vascular hyperpermeability in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Diabetes Care*. 2002 2002 Dec;25(12):2328-34.
 149. Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care*. 2004 2004 Aug;27(8):1962-7.
 150. Real J, Valls M, Ascaso P, Basanta M, Viguer A A, Ascaso J, et al. [Risk factors associated to hospitalization in diabetic patients with foot ulcers]. *Med Clin (Barc)*. 2001 2001 Nov;117(17):641-4.
 151. Vinik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003 2003 May;26(5):1553-79.
 152. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS)*. *Diabetologia*. 1998 1998 Nov;41(11):1263-9.
 153. Zimmet P, M M Alberti K, Serrano Ríos M. [A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results]. *Rev Esp Cardiol*. 2005 2005 Dec;58(12):1371-6.
 154. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
 155. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.: International Diabetes Federation2005.
 156. Genest JJ, Cohn J. Clustering of cardiovascular risk factors: targeting high-risk individuals. *Am J Cardiol*. 1995 1995 Jul;76(2):8A-20A.
 157. Després J, Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 1994 1994 Aug;5(4):274-89.

158. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Andersson O. The interconnection between sympathetics, microcirculation, and insulin resistance in hypertension. *Blood Press*. 1992 1992 May;1(1):9-19.
159. Reaven G. Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med Suppl*. 1994;736:13-22.
160. E. K. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka «mie-Hyperurika» miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*1923. p. 105-27.
161. G. M. Abhandlungen aus den grenzgebiete der Inneren Secretion. In: Budapest WVRNC, editor. Prädiabetische Zustände. Leipzig1927. p. 12-42.
162. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 1988 Dec;37(12):1595-607.
163. Organization WH, editor. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation; 1999; Geneve.
164. Balkau B, Charles M. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999 1999 May;16(5):442-3.
165. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 2001 May;285(19):2486-97.
166. Wilson P, Kannel W, Silbershatz H, D'Agostino R. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999 1999 May;159(10):1104-9.
167. Raitakari O, Porkka K, Räsänen L, Rönnemaa T, Viikari J. Clustering and six year cluster-tracking of serum total cholesterol, HDL-cholesterol and diastolic blood pressure in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Clin Epidemiol*. 1994 1994 Oct;47(10):1085-93.
168. Yusuf H, Giles W, Croft J, Anda R, Casper M. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med*. 1998 1998 Jan-Feb;27(1):1-9.
169. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. *Eur Heart J*. 1992 1992 Dec;13 Suppl G:34-42.
170. Gumbiner B, Andresen E, Hearne F, Michaelson T, Bryson M, Lednar W, et al. Metabolic risk factors for cardiovascular disease in a working population: a retrospective cohort study. *J Clin Epidemiol*. 1996 1996 Mar;49(3):267-71.
171. Liese A, Mayer-Davis E, Tyroler H, Davis C, Keil U, Duncan B, et al. Development of the multiple metabolic syndrome in the ARIC cohort: joint contribution of insulin, BMI, and WHR. Atherosclerosis risk in communities. *Ann Epidemiol*. 1997 1997 Aug;7(6):407-16.
172. Mykkänen L, Haffner S, Rönnemaa T, Bergman R, Laakso M. Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol*. 1997 1997 Aug;146(4):315-21.

173. Raitakari O, Porkka K, Rönnemaa T, Knip M, Uhari M, Akerblom H, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia*. 1995 Sep;38(9):1042-50.
174. Stern M. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes*. 1995 Apr;44(4):369-74.
175. Lamarche B, Després J, Pouliot M, Prud'homme D, Moorjani S, Lupien P, et al. Metabolic heterogeneity associated with high plasma triglyceride or low HDL cholesterol levels in men. *Arterioscler Thromb*. 1993 Jan;13(1):33-40.
176. Banegas Banegas J. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*. 2005;22(9):353-62.
177. MacMahon S, Neal B, Rodgers A. Hypertension--time to move on. *Lancet*. 2005 Mar 19-25;365(9464):1108-9.
178. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003 Jun;21(6):1011-53.
179. Services. USDoHaH. The Surgeon General's Report on Nutrition and Health. In: Department of Health and Human Services PHS, editor. Washington DC 1988.
180. Després J. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition*. 1993 Sep-Oct;9(5):452-9.
181. Blomhoff J. Lipoproteins, lipases, and the metabolic cardiovascular syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20 Suppl 8:S22-5.
182. Campos H, Blijlevens E, McNamara J, Ordovas J, Posner B, Wilson P, et al. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb*. 1992 Dec;12(12):1410-9.
183. Stampfer M, Krauss R, Ma J, Blanche P, Holl L, Sacks F, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1996 Sep;276(11):882-8.
184. Reaven G, Chen Y. Insulin resistance, its consequences, and coronary heart disease. Must we choose one culprit? *Circulation*. 1996 May;93(10):1780-3.
185. M. L. Lípidos e hipertensión arterial: juntos pero ¿no sincrónicos? *Med Clin (Barc)*. 1991;97:735-7.
186. Segura Fragoso A, Rius Mery G. [Cardiovascular risk factors in a rural population of Castilla-La Mancha]. *Rev Esp Cardiol*. 1999 Aug;52(8):577-88.
187. Mosquera JD BA, Ramalle-Gómara E, Gómez C, Márquez M, Sanz M. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en población adulta de Logroño, La Rioja. *Clin Invest Arterioscl*. 2000;12:199-208.
188. Aranda P VJeGCAsdrv. Estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular. Estudio Al Andalus 1990. In: Consejería de Salud, editor. 1993.

189. Banegas JR VF, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñoz J, Juane R. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub.* 1993;67:419-45.
190. Pardell H AJ, Muñoz J. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. In: H P, editor. *Hipertensión Arterial en España.* 20 ed. Madrid: Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial; 1987.
191. Strutton D, Stang P, Erbey J, Lydick E. Estimated coronary heart disease attributable to insulin resistance in populations with and without type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care.* 2001 2001 Aug;7(8):765-73.
192. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999 1999 Jun;22(6):920-4.
193. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes.* 1998 1998 Oct;47(10):1643-9.
194. Estadística INd. Defunciones según la causa de muerte,1992, resultados básicos. Madrid1995.
195. Estadística. INd. Movimiento Natural de la Población Española 1991. Madrid1995.
196. Consumo MdSy. Consenso para el control de la colesterolemia en España. In: Sanitaria DgdP, editor. Madrid1989.
197. Villar Alvarez F, Banegas Banegas J, Rodríguez Artalejo F, del Rey Calero J. [Cardiovascular mortality in Spain and its autonomous communities (1975-1992)]. *Med Clin (Barc).* 1998 1998 Mar;110(9):321-7.
198. Kromhout D. On the waves of the Seven Countries Study: a public health perspective on cholesterol. *Eur Heart J.* [Lectures]. 1999 1999;20(11):796-802.
199. Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Nissinen A. Twenty-five-year coronary mortality trends in the seven countries study using the accelerated failure time model. *Eur J Epidemiol.* [; Multicenter Study; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 2003;18(2):113-22.
200. Tomás-Abadal L, Varas-Lorenzo C, Bernades-Bernat E, Balaguer-Vintró I. Coronary risk factors and a 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a Mediterranean industrial population. The Manresa Study, Spain. *Eur Heart J.* 1994 1994 Aug;15(8):1028-36.
201. Ballesteros-Pomar M, Rubio-Herrera M, Gutiérrez-Fuentes J, Gómez-Gerique J, Gómez-de-la-Cámara A, Pascual O, et al. Dietary habits and cardiovascular risk in the Spanish population: the DRECE study (II) micronutrient intake. *Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España. Ann Nutr Metab.* 2000;44(4):177-82.
202. Gomez-Gerique JA, Gutierrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, et al. [Lipid profile of the Spanish population: the DRECE (diet and risk of cardiovascular disease in Spain) study. DRECE study group]. *Med Clin (Barc).* 1999 1999 Dec;113(19):730-5.

203. Gutierrez Fuentes JA, Gomez-Jerique J, Gomez De La Camara A, Angel Rubio M, Garcia Hernandez A, Aristegui I. [Diet and cardiovascular risk in Spain. Description of the evolution of cardiovascular profile]. *Med Clin (Barc)*. 2000 Dec;115(19):726-9.
204. Sociedad Española de Arteriosclerosis SEdMlyLdlLcH. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 1994;6 N° 2:62-102.
205. A. Gómez-de-la-Cámara MAR-H, J.A. Gutiérrez-Fuentes, J.A. Gómez-Guerique, J. del-Campo, C. Jurado Valenzuela, J. Lapetra Peralta, E. Menús Palazón, N. Rodríguez Pascual. Mortalidad en el estudio DRECE-III (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España). *Clin Invest Arterioscl*. 2007;19(supl.5):20-3.
206. Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, et al. [Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jul;60(7):693-702.
207. Grau M, Marrugat J. [Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Apr;61(4):404-16.
208. Enrique R, L. GJ. La salud de la población española en el contexto europeo y del SNS indicadores de salud. MSC (Ministerio de Sanidad y Consumo); 2005.
209. MSC. <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/>. 2004.
210. Organization WH. World Health Organization (1999). European Health for All statistical database. <http://www.who.dk/>. 1999.
211. Andresen E, Lee J, Pecoraro R, Koepsell T, Hallstrom A, Siscovick D. Underreporting of diabetes on death certificates, King County, Washington. *Am J Public Health*. 1993 Jul;83(7):1021-4.
212. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J*. 1997 Oct;18(10):1569-82.
213. Bermejo García J, López de Sá E, López-Sendón J, Pabón Osuna P, García-Morán E, Bethencourt A, et al. [Unstable angina in the elderly: clinical, profile, management and mortality at three months. The PEPA Registry Data]. *Rev Esp Cardiol*. 2000 Dec;53(12):1564-72.
214. Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López-Bescós L, Pereferrer D, de Los Reyes M, et al. [Basis for a hospital registry of acute myocardial infarction in Spain. The PRIAMO study. Project of a Hospital Registry of Acute Myocardial Infarction]. *Rev Esp Cardiol*. 1996 Jun;49(6):393-404.
215. Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V, et al. [The characteristics, management and prognosis of the acute myocardial infarct patient in the Valencian Community in 1995: the results of the PRIMVAC Registry (The Registry Project of Acute Myocardial Infarct in Valencia, Alicante and Castellón). As representatives of the PRIMVAC investigators]. *Rev Esp Cardiol*. 1999 Feb;52(2):123-33.

216. de Velasco J, Cosín J, López Sendón J, de Teresa E, de Oya M, Carrasco J, et al. [Secondary prevention of myocardial infarction in Spain. The PREVERSE study]. *Rev Esp Cardiol*. 1997 Jun;50(6):406-15.
217. de Velasco J, Llargués E, Fitó R, Sala J, del Río A, de Los Arcos E, et al. [Risk factor prevalence and drug treatment in coronary patients at hospital discharge. Results of a national multicenter registry (3C Program)]. *Rev Esp Cardiol*. 2001 Feb;54(2):159-68.
218. Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. [Variability in the in-hospital management of acute myocardial infarction in Spain. IBERICA Study (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda)]. *Rev Esp Cardiol*. 2001 Apr;54(4):443-52.
219. López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, de los Reyes M, Arós F, et al. [The prevalence of angina and cardiovascular risk factors in the different autonomous communities of Spain: the PANES Study. Prevalencia de Angina en España]. *Rev Esp Cardiol*. 1999 Dec;52(12):1045-56.
220. Lupón J, Valle V, Marrugat J, Elosua R, Serés L, Pavesi M, et al. Six-month outcome in unstable angina patients without previous myocardial infarction according to the use of tertiary cardiologic resources. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempos de Espera. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Dec;34(7):1947-53.
221. Marrugat J, Ferrières J, Masià R, Ruidavets J, Sala J. Differences in use of coronary angiography and outcome of myocardial infarction in Toulouse (France) and Gerona (Spain). The MONICA-Toulouse and REGICOR investigators. *Eur Heart J*. 2000 May;21(9):740-6.
222. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N, Bénétos A. [Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62 000 subjects]. *Bull Acad Natl Med*. 2006 Mar;190(3):685-97; discussion 97-700.
223. Standl E. Cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 1999 Sep;1 Suppl 2:S24-36.
224. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 May;48(5):937-42.
225. Sanchez-Recalde A KJ. Diabetes mellitus, inflamción y aterosclerosis coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:751-63.
226. Fernández-Vigo, J M, A. Diabetes ocular(I):retinopatía diabética. *Avances en Diabetes*. 1996;8:89-106.
227. Fernández-Vigo, J M, A. Diabetes ocular(II):neurooftalmopatía, catarata.Glaucoma.otras manifestaciones. *Avances en Diabetes*. 1996;9:5-17.
228. Rubin R, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999 May-Jun;15(3):205-18.
229. Regidor E, Gutiérrez-Fisac J, Calle M, Otero A A. [Mortality pattern in Spain, 1998]. *Med Clin (Barc)*. 2002 Jan;118(1):13-5.
230. Eyre H, Kahn R, Robertson RM. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the

- American Diabetes Association, and the American Heart Association. *CA Cancer J Clin.* [Guideline; ; Practice Guideline]. 2004 2004;54(4):190-207.
231. Estudio DRECE. Dieta y Riesgo Cardiovascular en España. In: Consumo. MdSy, editor. Madrid.1993.
232. Marrugat J, Sentí M. Why mortality from heart disease is low in France. High cholesterol may not have same effect on cardiovascular risk in southern Europe as elsewhere. *BMJ.* 2000 2000 Jan;320(7229):250.
233. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health.* 1998 1998 Nov;52(11):707-15.
234. Masia R, Sala J, Rohlfis I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. [Prevalence of diabetes mellitus in the province of Girona, Spain: the REGICOR study]. *Rev Esp Cardiol.* 2004 2004;57(3):261-4.
235. Tomàs Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintrolé I. [Risk factors and coronary morbimortality in a Mediterranean industrial cohort over 28 years of follow-up. The Manresa Study]. *Rev Esp Cardiol.* 2001 2001 Oct;54(10):1146-54.
236. Ballesteros-Pomar MD, Rubio-Herrera MA, Gutierrez-Fuentes JA, Gomez-Gerique JA, Gomez-de-la-Camara A, Pascual O, et al. Dietary habits and cardiovascular risk in the Spanish population: the DRECE study (I). Diet and Cardiovascular Events Risk in Spain. *Ann Nutr Metab.* 2000 2000;44(3):108-14.
237. Mataix J. tablas de composición de alimentos españoles. edición, editor1998.
238. Estadística Ind. Defunciones según causa de muerte, 1998. In: Estadística INd, editor. Madrid2000.
239. Cox DR. Regression Models and Life-Table. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 1972;34, No. 2:187-220.
240. Cox DR. Partial Likelihood. *Biometrika.* 1975;62(2)(269 - 276).
241. Florkowski CM, Scott RS, Coope PA, Moir CL. Predictors of mortality from type 2 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand; a ten-year cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* [Comparative Study; ; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 2001;53(2):113-20.
242. Gatling W, Tufail S, Mullee MA, Westacott TA, Hill RD. Mortality rates in diabetic patients from a community-based population compared to local age/sex matched controls. *Diabet Med.* 1997 1997;14(4):316-20.
243. Goday A. [Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications]. *Rev Esp Cardiol.* [; Review]. 2002 2002;55(6):657-70.
244. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care.* 1998 1998;21(7):1138-45.
245. Koskinen SV, Reunanen AR, Martelin TP, Valkonen T. Mortality in a large population-based cohort of patients with drug-treated diabetes mellitus. *Am J Public Health.* 1998 1998;88(5):765-70.

246. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16(6):466-71.
247. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *Bmj.* 2001 2001 Jun;322(7299):1389-93.
248. Salles GF, Bloch KV, Cardoso CRL. Mortality and predictors of mortality in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* [; Multicenter Study]. 2004 2004;27(6):1299-305.
249. Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes Care.* [; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999;22(5):773-8.
250. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. *Natl Vital Stat Rep.* 2003 2003 Nov;52(9):1-85.
251. Balkau B, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, et al. Risk factors for early death in non-insulin dependent diabetes and men with known glucose tolerance status. *Bmj.* 1993 1993 Jul;307(6899):295-9.
252. Chaturvedi N, Jarrett J, Shipley MJ, Fuller JH. Socioeconomic gradient in morbidity and mortality in people with diabetes: cohort study findings from the Whitehall Study and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes.[see comment]. *BMJ.* 1998;316(7125):100-5.
253. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol.* 2004 2004 Jun;159(12):1160-7.
254. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *Jama.* [; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 2007 Jan;297(3):278-85.
255. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 1998 1998;21(7):1167-72.
256. A. Gómez-de-la-Cámara MAR-H, J.A. Gutiérrez-Fuentes,J.A. Gómez-Guerique, J. del-Campo, C. Jurado Valenzuela, J. Lapetra Peralta,E. Menús Palazón, N. Rodríguez Pascual. Mortalidad en el estudio DRECE-III (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España). *Clin Invest Arterioscl.* 2007;19(supl.5):20-3.
257. Gutierrez Fuentes JA, Gomez-Jerique J, Gomez De La Camara A, Angel Rubio M, Garcia Hernandez A, Aristegui I. [Diet and cardiovascular risk in Spain. Description of the evolution of cardiovascular profile]. *Med Clin (Barc).* 2000 2000 Dec;115(19):726-9.
258. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sanchez E, Corral-San Laureano F, Fernandez-Fernandezc I. [Mellitus diabetes in Spain: death

- rates, prevalence, impact, costs and inequalities.]. *Gac Sanit.* [English Abstract;]. 2006 2006;20 Suppl 1:15-24.
259. Masia R, Sala J, Rohlfis I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. [Prevalence of diabetes mellitus in the province of Girona, Spain: the REGICOR study]. *Rev Esp Cardiol.* 2004 2004;57(3):261-4.
260. Banegas JR R-AF, Graciani A, López E, Díez L, Cruz JJ, Guallar P, Gutiérrez JL, Villar F. Estudio de hipertensión y otros factores de riesgo en ancianos en España. Universidad Autónoma de Madrid. 2002.
261. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health.* 1998 1998 Nov;52(11):707-15.
262. Passa P. Diabetes trends in Europe. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002 2002 Sep-Oct;18 Suppl 3:S3-8.
263. Berger B, Stenström G, Sundkvist G. Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 1999 1999 May;22(5):773-8.
264. Gatling W, Budd S, Walters D, Mullee M, Goddard J, Hill R. Evidence of an increasing prevalence of diagnosed diabetes mellitus in the Poole area from 1983 to 1996. *Diabet Med.* 1998 1998 Dec;15(12):1015-21.
265. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999 1999 May;22(5):756-61.
266. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Girotto S, Corbellini M, et al. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia.* 1995 1995 Mar;38(3):318-25.
267. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care.* 2001 2001;24(11):1936-40.
268. Mokdad A, Serdula M, Dietz W, Bowman B, Marks J, Koplan J. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA.* 1999 1999 Oct;282(16):1519-22.
269. Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, Johnson C. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA.* 1994 1994 Jul;272(3):205-11.
270. Flegal K, Carroll M, Kuczmarski R, Johnson C. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 1998 Jan;22(1):39-47.
271. Amos A, McCarty D, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med.* 1997;14 Suppl 5:S1-85.
272. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998 1998;21(9):1414-31.

273. Costa B, Martín F, Donado A, Parera F, Piñol J, Basora J, et al. [Undiagnosed diabetes and impaired glucose metabolism on high risk Spanish population. The IGT study]. *Med Clin (Barc)*. 2000 2000 Apr;114(16):601-8.
274. Costa B, Piñol J, Martín F, Donado A, Castell C. [Significant incidence of type 2 diabetes on high-risk Spanish population. The IGT Study (2)]. *Med Clin (Barc)*. 2002 2002 Mar;118(8):287-93.
275. Villar Alvarez F, Banegas Banegas, J.R., Donado Campos, J.de M. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras.: INFORME SEA2003.
276. Estudio DRECE. Dieta y Riesgo Cardiovascular en España. In: Consumo. MdSy, editor. Madrid.1993.
277. Kromhout D. On the waves of the Seven Countries Study: a public health perspective on cholesterol. *Eur Heart J*. [Lectures]. 1999 1999;20(11):796-802.
278. Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Nissinen A. Twenty-five-year coronary mortality trends in the seven countries study using the accelerated failure time model. *Eur J Epidemiol*. [; Multicenter Study; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 2003;18(2):113-22.
279. Villar Alvarez F, Banegas Banegas J, Rodríguez Artalejo F, del Rey Calero J. [Cardiovascular mortality in Spain and its autonomous communities (1975-1992)]. *Med Clin (Barc)*. 1998 1998 Mar;110(9):321-7.
280. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997 1997 Dec;18(12):1231-48.
281. organization Wh. World health statistics anual 1995. Ginebra1996.
282. Box R MM. Actualización de la mortlidad por enfermedades cardiovasculares arteriosclerótica: enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2000;8:77-80.
283. Gomez-Gerique JA, Gutierrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, et al. [Lipid profile of the Spanish population: the DRECE (diet and risk of cardiovascular disease in Spain) study. DRECE study group]. *Med Clin (Barc)*. 1999 1999 Dec;113(19):730-5.
284. Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, et al. [Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jul;60(7):693-702.
285. Grau M, Marrugat J. [Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Apr;61(4):404-16.
286. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev*. [; Review]. 1987 1987;3(2):463-524.
287. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987 1987 Mar;30(3):123-31.

288. Stamler J. Epidemiology, established risk factors, and the primary prevention of coronary heart disease. . In: Parmley WW CK, editor. In Cardiology. Lippincott,: Eds. Philadelphia; 1987. p. 1–41.
289. Jarrett R. Epidemiology and public health aspects of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Epidemiol Rev.* 1989;11:151-71.
290. Kannel W, McGee D. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979 1979 May;241(19):2035-8.
291. Fuller J, Shipley M, Rose G, Jarrett R, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983 1983 Sep;287(6396):867-70.
292. Kleinman J, Donahue R, Harris M, Finucane F, Madans J, Brock D. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol.* 1988 1988 Aug;128(2):389-401.
293. Jarrett R, Shipley M. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease--putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia.* 1988 1988 Oct;31(10):737-40.
294. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* [; Multicenter Study]. 1993 1993;16(2):434-44.
295. Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs J, D'Agostino RS, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA.* 2004 2004 Nov;292(20):2495-9.
296. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Bargerò G, Gallone G, et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999 1999 Mar;42(3):297-301.
297. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, Tiengo A, Scognamiglio R. Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective. *Am J Cardiol.* [; Review]. 2004 2004 Apr;93(8A):13A-6A.
298. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M. Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care.* 2003 2003;26(4):1047-51.
299. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003 2003 Jun;348(26):2599-608.
300. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari R, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005 2005 Jan-Feb;55(1):10-30.
301. Richardson LC, Pollack LA. Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* [; Review]. 2005 2005;2(1):48-53.
302. Ko C, Chaudhry S. The need for a multidisciplinary approach to cancer care. *J Surg Res.* 2002 2002 Jun;105(1):53-7.

303. Cancer survivorship--United States, 1971-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004 2004 Jun;53(24):526-9.
304. statistics cd. <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/cvd/fig4.htm>.
305. Adami H, McLaughlin J, Ekblom A, Berne C, Silverman D, Hacker D, et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus. *Cancer Causes Control.* 1991 1991 Sep;2(5):307-14.
306. Calle E, Murphy T, Rodriguez C, Thun M, Heath CJ. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control.* 1998 1998 Aug;9(4):403-10.
307. Chow W, Gridley G, Nyrén O, Linet M, Ekblom A, Fraumeni JJ, et al. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 1995 1995 Jun;87(12):930-1.
308. Hu F, Manson J, Liu S, Hunter D, Colditz G, Michels K, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst.* 1999 1999 Mar;91(6):542-7.
309. Laggiou P, Kuper H, Stuver S, Tzonou A, Trichopoulos D, Adami H. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2000 2000 Jul;92(13):1096-9.
310. Michels K, Solomon C, Hu F, Rosner B, Hankinson S, Colditz G, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care.* 2003 2003 Jun;26(6):1752-8.
311. Nilsen T, Vatten L. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer.* 2001 2001 Feb;84(3):417-22.
312. Weiderpass E, Ye W, Vainio H, Kaaks R, Adami H. Reduced risk of prostate cancer among patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer.* 2002 2002 Nov;102(3):258-61.
313. Wideroff L, Gridley G, Møller M, Chow W, Linet M, Keehn S, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst.* 1997 1997 Sep;89(18):1360-5.
314. Will J, Galuska D, Vinicor F, Calle E. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol.* 1998 1998 May;147(9):816-25.
315. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Leavitt A, Tao Y, Gaziano JM, et al. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst.* 2004 2004 Apr;96(7):546-53.
316. Muti P, Quattrin T, Grant BJB, Krogh V, Micheli A, Schunemann HJ, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 2002;11(11):1361-8.
317. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States. *Am J Epidemiol.* 2003 2003 Jun;157(12):1092-100.

318. Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* [Case Reports; ; Review]. 1997 1997;13(6):339-46.
319. Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol.* [; Review]. 2000 2000;183(1):1-9.
320. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res.* 2003 2003;35(11-12):694-704.
321. Rajah R, Valentinis B, Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem.* 1997 1997 May;272(18):12181-8.
322. Eyre H, Kahn R, Robertson RM. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *CA Cancer J Clin.* [Guideline; ; Practice Guideline]. 2004 2004;54(4):190-207.
323. Marrugat J, Sala J, Aboal J. [Epidemiology of cardiovascular disease in women]. *Rev Esp Cardiol.* 2006 2006 Mar;59(3):264-74.
324. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol.* 1998 1998 Aug;27(4):599-604.
325. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas A, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation.* 1994 1994 Jul;90(1):583-612.
326. McGovern P, Pankow J, Shahar E, Doliszny K, Folsom A, Blackburn H, et al. Recent trends in acute coronary heart disease--mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med.* 1996 1996 Apr;334(14):884-90.
327. Organization. WH. World Health Statistics. World Health Organization. Geneve 2000. Geneve: http://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web/InfoBasePolicyMaker/Reports; 2000.
328. Kannel WB AR. Incidence and prognosis of myocardial Infarction in women: The Framingham Study. In: Haymarket-Doyma PNW, editor. *Coronary heart disease in women.* New York: Eaker ED, Packard B, et al; 1987. p. 208-14.
329. Chambless L, Keil U, Dobson A, Mähönen M, Kuulasmaa K, Rajakangas A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CARdiovascular Disease. *Circulation.* 1997 1997 Dec;96(11):3849-59.
330. Vaccarino V, Krumholz H, Berkman L, Horwitz R. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation.* 1995 1995 Mar;91(6):1861-71.

331. Eaker E, Chesebro J, Sacks F, Wenger N, Whisnant J, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation*. 1993 1993 Oct;88(4 Pt 1):1999-2009.
332. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men. *Circulation*. 1991 1991 Feb;83(2):484-91.
333. Marrugat J, Gil M, Masiá R, Sala J, Elosua R, Antó J. Role of age and sex in short-term and long term mortality after a first Q wave myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health*. 2001 2001 Jul;55(7):487-93.
334. Gu K, Cowie C, Harris M. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999 1999 Apr;281(14):1291-7.
335. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia*. 2005;48(5):856-61.
336. Zandbergen AA, Sijbrands EJ, Lamberts SW, Bootsma AH. Normotensive women with type 2 diabetes and microalbuminuria are at high risk for macrovascular disease. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1851-5.
337. Abbott R, Brand F, Kannel W. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham Study. *Am J Med*. 1990 1990 Apr;88(4):376-81.
338. de Vegt F, Dekker J, Ruhé H, Stehouwer C, Nijpels G, Bouter L, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1999 1999 Aug;42(8):926-31.
339. Hu G. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003 2003 May;46(5):608-17.
340. Lee C, Folsom A, Pankow J, Brancati F. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Feb;109(7):855-60.
341. Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz S, McGee D. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2003 2003 Jul;163(14):1735-40.
342. Mosca L, Grundy S, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation*. 1999 1999 May;99(18):2480-4.
343. Muller W. Diabetes mellitus--long time survival. *J Insur Med*. 1998;30(1):17-27.
344. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med*. 2005 2005 Nov;22(11):1542-50.
345. Becker A, Bos G, de Vegt F, Kostense P, Dekker J, Nijpels G, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic

- individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J*. 2003 2003 Aug;24(15):1406-13.
346. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, Cao G, McGee D, Lipsitz S. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med*. 2005 2005 Feb;165(4):430-5.
347. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. [; Review]. 2002 2002 Aug;162(15):1737-45.
348. Becker R, Terrin M, Ross R, Knatterud G, Desvigne-Nickens P, Gore J, et al. Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators. *Ann Intern Med*. 1994 1994 Apr;120(8):638-45.
349. Ceniceros Rozalén I, Gastaldo Simeón R, Cabadés O'Callaghan A, Cebrián Doménech J. [The female sex is an independent prognostic factor for mortality in the acute phase of myocardial infarction]. *Med Clin (Barc)*. 1997 1997 Jun;109(5):171-4.
350. He J, Klag M, Whelton P, Zhoa Y, Weng X. Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in Chinese men and women. *Am J Epidemiol*. 1994 1994 Apr;139(7):693-703.
351. Køber L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Rasmussen S, Lessing M, Skagen K. Influence of gender on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction. TRACE study group. *Am J Cardiol*. 1996 1996 May;77(12):1052-6.
352. Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. *JAMA*. 1998 1998 Oct;280(16):1405-9.
353. Maynard C, Every N, Martin J, Kudenchuk P, Weaver W. Association of gender and survival in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1997 1997 Jun;157(12):1379-84.
354. Malacrida R, Genoni M, Maggioni A, Spataro V, Parish S, Palmer A, et al. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1998 1998 Jan;338(1):8-14.
355. Haffner S, Miettinen H, Stern M. Relatively more atherogenic coronary heart disease risk factors in prediabetic women than in prediabetic men. *Diabetologia*. 1997 1997 Jun;40(6):711-7.
356. Goldschmid M, Barrett-Connor E, Edelstein S, Wingard D, Cohn B, Herman W. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation*. 1994 1994 Mar;89(3):991-7.
357. Walden C, Knopp R, Wahl P, Beach K, Strandness EJ. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med*. 1984 1984 Oct;311(15):953-9.

358. Howard B, Cowan L, Go O, Welty T, Robbins D, Lee E. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 1998 1998 Aug;21(8):1258-65.
359. Pradhan AD SP, Manson JE. Obesity, diabetes and coronary risk in women. *J Cardiovasc Risk*. 2002;9:323-30.
360. Sowers J. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension*. 1997 1997 Mar;29(3):691-9.
361. Festa A, D'Agostino RJ, Howard G, Mykkänen L, Tracy R, Haffner S. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000 2000 Jul;102(1):42-7.
362. Appel G, Radhakrishnan J, Avram M, DeFronzo R, Escobar-Jimenez F, Campos M, et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care*. 2003 2003 May;26(5):1402-7.
363. Estadística INd. Defunciones según la causa de muerte 2001. In: INE, editor. Madrid2004.
364. Welty F. Women and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2001 2001 Oct;88(7B):48J-52J.
365. Ayala C, Croft J, Greenlund K, Keenan N, Donehoo R, Malarcher A, et al. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995-1998. *Stroke*. 2002 2002 May;33(5):1197-201.

