

Universidad Autónoma de Barcelona

Departamento de Medicina

**CAUSAS ESPECIFICAS DE MORTALIDAD EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2.**

AUTOR: María Gabriela Ledesma Ulloa.

DIRECTOR: Doctor Xavier Mundet Tuduri.

Trabajo de Investigación.

Doctorado de Medicina Interna.

Convocatoria Septiembre del 2010

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

Dr. Doctor Xavier Mundet Tuduri. Profesor Asociado de la Universidad Autónoma de Barcelona. Unidad Docente Vall d'Hebron.

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado **CAUSAS ESPECIFICAS DE MORTALIDAD EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**, ha sido realizado por mi dirección por la licenciada María Gabriela Ledesma Ulloa y que se encuentra en condiciones para poder ser presentado como un trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010), en la convocatoria de septiembre del 2010.

Barcelona, septiembre del 2010

INDICE

| | |
|-----------------------|----|
| Agradecimientos | 4 |
| Indice de Tablas | 5 |
| Indice de Figuras | 6 |
| Abreviaturas | 7 |
| Resumen | 8 |
| Introducción | 9 |
| Justificación | 16 |
| Hipótesis y Objetivos | 17 |
| Materiales y Métodos | 18 |
| Resultados | 21 |
| Discusión | 23 |
| Conclusiones | 26 |
| Tablas | 27 |
| Figuras | 33 |
| Bibliografía | 35 |

AGRADECIMIENTOS

Al grupo GEDAPS (Grup d'Estudi de la Diabetis en Atenció Primària de Salut) porque sin su cohorte me habría sido imposible estudiar las causas de mortalidad en ésta población.

Al grupo REGICOR, muy especialmente a su coordinador Jaume Marrugat y a Joan Vila, estadístico, por su ayuda y soporte en la gestión de los datos.

Y especialmente a mi tutor José Miguel Baena Diez, por el apoyo incondicional y su valioso aporte sin el cual la realización de este trabajo no hubiera sido posible.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Centros de Salud de la red GEDAPS incluidos en el estudio.

Tabla 2. Variables basales al inicio del estudio.

Tabla 3. Causas de mortalidad por patología cardiovascular estratificadas por sexo en los 93 pacientes en que se dispuso de la causa específica de mortalidad

Tabla 4. Causas de mortalidad por neoplasias estratificadas por sexo en los 62 pacientes en que se dispuso de la causa específica de mortalidad.

Tabla 5. Causas de mortalidad estratificadas por sexo por otras causas en los 82 pacientes en que se dispuso de la causa específica de mortalidad.

Tabla 6. Tasas brutas estratificadas por sexo de mortalidad por 100.000 personas y año.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Centros de Salud de la red GEDAPS.

Figura 2. Diagrama de flujo del estudio.

ABREVIATURAS

Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

American Diabetes Association (ADA)

Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

Glucemia basal alterada (GBA)

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Enfermedad cardiovascular (ECV)

Hipertensión arterial (HTA)

Índice de masa corporal (IMC)

Estados Unidos (EE.UU)

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico complejo, de elevada y creciente prevalencia y con un superior riesgo de mortalidad respecto a los pacientes con normoglucemia. El objetivo del presente estudio es analizar las causas de defunción en una cohorte de personas con DM2 a nivel de prevención primaria.

Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, de base poblacional, con un total de 2260 pacientes, seleccionados aleatoriamente a partir de la base de datos del Grup d'Estudi de la Diabetes Mellitus en Atenció Primària de Salut (GEDAPS), reclutados entre 1993 y 1998. Se estudió la causa básica de defunción según criterio del médico responsable del paciente, recurriendo a los certificados oficiales de defunción cuando éste no conocía dicha causa y se clasificó a la mortalidad por causas cardiovascular, por neoplasias y por otras causas.

La edad media fue de 61,8 años. La mediana de seguimiento fue de 9,5 años. Fallecieron un total de 289 pacientes (12,8%; IC95% 11,4%-14,2%), disponiéndose de la causa específica en 237 pacientes (82%). Por causa cardiovascular fallecieron 93 pacientes (39,2%; IC95%: 33,0%-45,5%), por neoplasias 62 (26,2%; IC95%: 20,6%-31,8%) y por otras causas 82 (34,6%; IC95%: 28,5%-40,7%). Las tasas brutas de mortalidad fueron las siguientes: mortalidad total 1921 casos/100.000 personas/año en varones y 1041 casos/100.000 personas/año en mujeres. Sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) por sexos y causa específica de defunción en el infarto agudo de miocardio, en la neoplasia de pulmón, en las neoplasias cerebrales y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En conclusión, la mortalidad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en los pacientes con DM2, seguida de la mortalidad por neoplasias

Palabras clave: Diabetes mellitus; mortality; cardiovascular events; neoplasm.

INTRODUCCION

Definición

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico complejo resultante, entre otros motivos, de un déficit de secreción de insulina y de un aumento de la resistencia periférica a la acción de ésta hormona. La principal consecuencia es la hiperglucemia, pudiendo conducir a la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares. (1).

A efectos prácticos se suele clasificar en dos grandes categorías: DM tipo 1 y DM tipo 2. La primera suele debutar a temprana edad, el déficit de insulina es muy importante y si no se detecta y trata precozmente, puede conducir a la muerte por cetoacidosis. La segunda tiene una aparición más tardía, se halla caracterizada, no sólo por el déficit sino por la resistencia a la insulina y puede conducir a la cetoacidosis después de un periodo de tiempo mucho más prolongado. La DM tipo 2 es mucho más frecuente (más del 90% de los casos de DM), es el objeto del presente trabajo y será a la que nos referiremos exclusivamente. (1).

Epidemiología

La prevalencia de la DM varía ampliamente en el mundo, aunque en las últimas décadas está alcanzando proporciones que se han calificado de epidémicas.

Dado que la DM tipo 2 es una enfermedad de curso silente, sin un inicio brusco, ni una fecha exacta en la que el individuo pasa a padecerla, es mucho más difícil plantear estudios de incidencia de la enfermedad, ya que dichos estudios deben hacerse mediante pruebas específicas, como la glucemia o el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). No obstante, no existe un consenso unánime sobre el cribado de la DM tipo 2 y tampoco sobre la periodicidad de dicho cribado. (2).

En general, las poblaciones más afectadas son aquellas en las que el estilo de vida tradicional ha dejado paso al occidental, o bien se han industrializado rápidamente en un periodo de tiempo relativamente corto. Esto es especialmente evidente en determinados países del sudeste asiático, en Oceanía o en ciertas reservas indias de Norteamérica. (2).

La DM2 puede afectar en el año 2030 a 366 millones de personas en todo el mundo (3). Por ejemplo, en los Estados Unidos de América (EE.UU) la prevalencia de la DM aumentó del 2,8 % en 1980 al 5,3% en el 2005. (4). Actualmente

alrededor de 20 millones de personas en EEUU tienen DM, cifra que corresponde al 7% de la población adulta. La incidencia de DM diagnosticada en adultos de 18-75 años se ha incrementado en un 43%. (5).

En Europa las cifras son similares. En conjunto, la incidencia anual de DM tipo 2 en estudios europeos publicados en los últimos 10 años varía entre 1,2 y 4,1 casos/ 1.000 personas/año. (2). En Europa el estudio DECODE mostró una prevalencia ajustada por edad del 7,2% en el año 1999 (1).

En España, también se ha observado un aumento creciente de la prevalencia. Analizando los últimos estudios podemos estimar que la prevalencia actual de DM tipo 2 en España está en un 10-15% (3). Respecto al estudio Asturias (6), realizado entre 1998 y 2004 la incidencia de DM tipo 2 encontrada fue de 10,8 casos/1.000 habitantes/año y en el estudio Pizarra (3) (Málaga) se objetivó una incidencia de 19 casos/1.000 habitantes/año, que casi duplica la observada en el estudio Asturias. Un posible motivo de la aparente disparidad en los resultados de estos 2 estudios, prácticamente simultáneos, sería la mayor prevalencia e incidencia de obesidad en la población de Pizarra, donde la ganancia de peso media durante el seguimiento de la cohorte fue de 3 kg, y la prevalencia de obesidad pasó del 27,5 al 35%., mientras que la ganancia de peso media en la cohorte de Asturias fue de sólo 1,76 kg, con un incremento en la prevalencia de obesidad del 25,4 al 27,9%. No existen estudios en España que evalúen los cambios en la incidencia de la DM en una misma población durante distintos períodos. (3, 6).

Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo asociados a la DM tipo 2. Entre ellos podemos destacar:

1. Edad. La incidencia de DM tipo 2 alcanza un máximo en los grupos de edad más avanzada. Por ello, en poblaciones con corta esperanza de vida la prevalencia puede parecer falsamente baja. (7).

2. Historia familiar. Tener un familiar de primer grado con DM tipo 2 confiere hasta un 40% de riesgo, mientras que en gemelos idénticos la concordancia para la DM tipo 2 es casi del 100%, mucho mayor que para la DM tipo 1. (8-9).

3. Raza. Existe una predisposición racial a la DM tipo 2, con algunas etnias relativamente protegidas como las melanesias y otras mucho más expuestas, como los indios Pima, residentes en una reserva del estado de Arizona y la población de Nauru, en Oceanía. (10-12).

4. Obesidad. La obesidad es probablemente el factor de riesgo más estudiado desde el estudio pionero de West et al (13). Aunque puede suponer un factor precipitante más que una causa fundamental de la diabetes. La duración

prolongada de la obesidad y la presencia de obesidad central se han asociado a una mayor incidencia de DM tipo 2. (14-19).

Un estudio reciente ha demostrado que niños y adolescentes obesos presentan una alta prevalencia de intolerancia a la glucosa y de resistencia a la insulina, por lo que la aparición y diagnóstico de DM tipo 2 se realiza en etapas cada vez más tempranas de la vida. (20,21).

Cada vez se dispone de más evidencia sobre el impacto de la obesidad como factor determinante en el aumento de la prevalencia de DM tipo 2 a nivel mundial. La base de datos del índice de masa corporal (IMC) de la OMS refleja que en la actualidad al menos 300 millones de adultos son clínicamente obesos, y se calcula que en el año 2015 habrá aproximadamente 2300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad. En países como EE.UU y el Reino Unido más del 20% de su población presenta valores de IMC de 30kg/m² o superiores, es decir más del 20% de sus ciudadanos son obesos. Incluso en algunos subgrupos de la población de EEUU, la prevalencia de la obesidad llega a alcanzar el 50%. Canadá, Australia y Nueva Zelanda ocupan una posición destacada, con prevalencias del 15-20 %. (22).

España se sitúa en una posición intermedia aunque los estudios comprueban la tendencia de aumento del riesgo a presentar obesidad. El estudio enKid (23) estimó una prevalencia de obesidad en la población infantil y juvenil (2-24 años) del 13,9%. En el estudio DORICA (24) se estimó una prevalencia del 15,5% en los adultos entre 25 y 60 años. La prevalencia de la obesidad en la población mayor de 65 años se estima en un 35%.

5. Dieta. Más polémica es la cuestión de si la dieta en sí misma precipita la diabetes independientemente de la obesidad. Estudios recientes indican que cambios importantes en la tolerancia a la glucosa, ocurren con el cambio de la dieta tradicional a la occidental, y viceversa. Otros estudios describen los efectos protectores de una dieta rica en fibra, cereales integrales y magnesio. (25-30).

6. Actividad física. Se ha observado una asociación directa entre el sedentarismo y la incidencia de intolerancia a la glucosa y DM tipo 2. Este hecho reviste una gran importancia para la salud pública por lo que se debe hacer hincapié. no sólo en el ejercicio físico, sino en la reducción de hábitos sedentarios. (31).

7. Resistencia a la insulina. Se trata de un estado que precede a la DM tipo 2 y que suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la hipertensión y factores protrombóticos. La evidencia clínica de resistencia a la insulina incluye la obesidad abdominal, hipertensión arterial leve, elevación ligera de los triglicéridos (150-250 mg/dl), disminución del colesterol HDL (cHDL), ligera elevación del colesterol LDL (cLDL) (130-159 mg/dl) y, en algunos casos, hiperglucemia leve (110-126 mg/dl). (1).

7. Otros factores. Se ha descrito una mayor incidencia de DM tipo 2 entre los consumidores de tabaco, en determinadas profesiones y condiciones laborales, o en presencia de síntomas depresivos o de hipertensión arterial. (32-36).

Recientes estudios en Europa y EE.UU. han descrito que el bajo peso al nacer y otras alteraciones del crecimiento fetal en neonatos a término estarían asociados a mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa y consiguiente DM tipo 2. Los mecanismos se desconocen, pero parece ser que existirían alteraciones del desarrollo neuroendocrino del feto. Estas alteraciones hormonales contribuirían a la predisposición a la DM. También en esta línea, el tratamiento de niños y adolescentes con hormona del crecimiento se ha descrito como acelerador de la presentación de la DM tipo 2 en individuos predispuestos. (37-40).

Diagnóstico

En 1997, la American Diabetes Association (ADA) estableció unos nuevos criterios para el diagnóstico de la DM. Básicamente estos nuevos criterios rebajaron el punto de corte desde 140 a 126 mg/dl, se basan fundamentalmente en la glucemia en ayunas, al ser una prueba mas barata y reproducible que el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) y introdujeron una nueva categoría llamada glucosa basal alterada (GBA) cuando la glucemia era de 110-125 mg/dl, en sustitución de la intolerancia a la glucosa clásica, que exigía TTOG. Posteriormente la ADA rebajó este punto de corte a 100 mg/dl. En 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisó sus criterios de 1985, y aceptó los criterios de la ADA, aunque mantuvo la vigencia del TTOG. (1).

En resumen, en el momento actual el diagnóstico de DM tipo 2 se basa en una glucemia en plasma venoso igual o superior a 126 mg/dl, confirmada con posterioridad, o si el TTOG es igual o superior a 200 mg/dl a las 2 horas, que debe de confirmarse asimismo, dado el elevado número de falsos positivos del TTOG (hasta el 40%). No obstante, en un futuro cercano el diagnóstico posiblemente se establezca mediante la hemoglobina glicosilada, al presentar menos variabilidad que la glucemia, cuando se estandarice la medición de dicha glicoproteína. (1).

Complicaciones de la diabetes

Las complicaciones macrovasculares se derivan, entre otras causas, de la mayor prevalencia de diversos factores de riesgo cardiovascular en la DM (hipertensión, dislipidemia), de factores protrombóticos y de propia resistencia a la insulina. (41).

La enfermedad cardiovascular constituye clásicamente la causa de muerte en dos tercios de los pacientes diabéticos, en los que es más frecuente la cardiopatía isquémica, el ictus, la arteriopatía periférica y la insuficiencia cardíaca.

La expectativa de vida de un paciente al que se le diagnostica de DM tipo 2 se reduce en un 30%. Estos datos han llevado a que diversas instituciones científicas, como la American Heart Association, hayan declarado la diabetes como uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares. Por otro lado, los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de presentar un síndrome coronario agudo o, incluso, muerte súbita de forma silente. Por ello, es esencial detectar la aparición inicial de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. (41).

Una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes con DM y cardiopatía isquémica es la mayor prevalencia de disfunción ventricular y de insuficiencia cardíaca, lo que actualmente se conoce como miocardiopatía diabética. La DM aumenta también el riesgo de aterosclerosis carotídea y alrededor del 13% de los pacientes diabéticos de más de 65 años ha sufrido un accidente cardiovascular. La mortalidad por accidente cerebrovascular es casi el triple entre los pacientes diabéticos. (41)

La prevalencia de las distintas complicaciones microvasculares es también muy elevada. La retinopatía diabética afecta entre un 15 y 50% de los pacientes con DM tipo 2, y alrededor del 10% presenta retinopatía proliferativa. La diabetes aumenta en 20 veces el riesgo de pérdida de visión y una cuarta parte de los casos de ceguera se deben a la existencia de retinopatía diabética (42-44).

La nefropatía está presente entre el 3 y el 35% de los pacientes con DM tipo 2. El riesgo relativo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior entre los sujetos que padecen DM. Del 30 al 50% de éstas personas, con una evolución de la enfermedad de 10 a 20 años, presenta algún grado de afección renal. Actualmente la DM supone la primera causa de inclusión en programas de hemodiálisis en España (45).

La neuropatía la complicación microvascular más frecuente de la DM tipo 2, y se estima que alrededor del 40% de los diabéticos presentan algún tipo de alteración neuropática en el momento del diagnóstico. La prevalencia varía mucho de unos estudios a otros, dependiendo de los criterios diagnósticos empleados y de la sensibilidad de las pruebas utilizadas. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la diabetes y con la edad del paciente. El riesgo relativo de neuropatía entre los diabéticos es 7 veces superior al de la población general. Así, la polineuropatía diabética afectaría a más del 40% de la población de pacientes con DM con más de 10 años de evolución de su enfermedad. (46).

Mortalidad en la diabetes mellitus

En EE.UU. se estima que los fallecimientos de personas con DM2 suponen el 15-20% de todas las muertes en la población mayor de 25 años. La tasa de mortalidad es de 2 a 3 veces superior en pacientes cuyo diagnóstico de la enfermedad se realiza después de los 40 años. En la mayoría de los países desarrollados, la DM ocupa del cuarto al octavo lugar entre las causas de defunción. (2).

La implementación progresiva de terapias intensivas para DM2 y sus factores de riesgo puede haber llevado a un descenso de la mortalidad y a una mayor esperanza de vida de las personas con DM y, secundariamente, a un incremento en el número total de individuos afectados. En el estudio de Framingham se objetivó una reducción del 50% de los eventos cardiovasculares en los pacientes con DM incluidos en el período 1977-1995 respecto a los incluidos en 1950-1966. Por el momento no existen datos que confirmen esta tendencia en España. (3).

A pesar de esta tendencia a la reducción de la mortalidad, las cifras de mortalidad por diabetes a nivel mundial llegan aproximadamente al 5% de las defunciones anuales. La OMS prevé que las defunciones totales por diabetes aumentarán más de un 50% en los próximos 10 años. En particular, se prevé que aumentarán más de un 80% en los países de ingresos medianos/altos. Se calcula que en el año 2000 un total de 2,9 millones de personas mueren en exceso como consecuencia de la DM, suponiendo el 5,2% del total de fallecimientos (47).

En los EE.UU las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes de raza blanca. Sin embargo, en otros países y etnias las causas de mortalidad son diferentes. Así, en paciente nativos americanos la principal causa de muerte es la insuficiencia renal y en un estudio de Zargar AH et al (48) realizado a nivel hospitalario de una población en la India se halló que la primera causa de muerte en pacientes con DM2 eran las infecciones con un 40,9% y el fallo renal como segunda causa, llegando a un 33,6%.

Otro factor que juega un papel muy importante determinando la posible causa de muerte en pacientes con DM2 es la duración de la enfermedad, ya que las complicaciones requieren de años de evolución para desarrollarse, por lo que las muertes frecuentemente se dan en pacientes con DM de larga evolución. (2).

En cuanto a lo que respecta a España, disponemos de tres estudios que han analizado la mortalidad en pacientes con DM. En el estudio realizado en Asturias (6) concluyeron que las personas con DM presentaron un riesgo de mortalidad alrededor de 2,5 a 3 veces superior al de los individuos con normoglucemia. Las tasas brutas de mortalidad fueron de 1390/100.000 personas/año en los pacientes con DM2 conocida y de 1080/100.000 personas/año en los casos con DM2 no conocida. En otro estudio realizado en la población de Alcañiz por Gimeno et al. (49) se siguió a 463 por 5 años y se encontró que la tasas de mortalidad fue de 2175/100.000 personas/año, aunque fue doble en varones respecto a

mujeres. Por último, el estudio de Salgado et al (50) mostró que la principal causa aislada eran las neoplasias (25,8%), aunque al agrupar todas las causas cardiovasculares, éstas supusieron el 47,4% del total.

A nivel global, la DM fue la causa específica del 2,6% del total de fallecimientos ocurridos en el año 2006 en España, lo que supuso una tasa de mortalidad del 22,0 por 100.000 habitantes /año. En hombres, las defunciones por DM ese año representaron el 2% del total, mientras que en las mujeres representaron el 3,3%. (51).

No obstante, estas cifras deben de ser interpretadas con cierta prudencia, ya que no es habitual que se haga constar como causa fundamental en los certificados de defunción a la DM sino a sus complicaciones que, con frecuencia, conducen a la muerte (infarto agudo de miocardio, ictus)

La evolución del riesgo de mortalidad, evaluada a través de la tendencia en la tasa de mortalidad ajustada por edad muestra que entre 1990 y 2006 el riesgo de mortalidad por DM descendió en España un 32%, siendo este descenso fue mayor en mujeres (40%) que en hombres (20%) (51).

A pesar de esta disminución en el riesgo de muerte, la proporción de fallecimientos por DM se ha mantenido prácticamente estabilizada desde 1990, (alrededor de un 2,6% de las defunciones) incrementándose ligeramente en los hombres, consecuencia lógica del aumento de la prevalencia de la DM tipo 2. (51).

Lo que si se observa es un incremento notable en la proporción de fallecidos por DM, en pacientes mayores de 74 años de edad, que pasó del 63% en 1990 al 78% en el 2006. Este aumento de la proporción de fallecidos por DM con más de 74 años, que se observa tanto en hombre (53% en 1990 y 67% en 2006) como en mujeres (69% en 1990 y 85% 2006), sería esta la causa de que el riesgo de mortalidad prematura por diabetes haya experimentado un extraordinario descenso: en el 2006 el riesgo de mortalidad en menores de 74 años fue un 47% inferior al riesgo de mortalidad en 1990. (51).

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

A pesar de la existencia de estudios previos en nuestro país sobre la mortalidad en pacientes con DM tipo 2 ya descritos con anterioridad como son los de Valdés (6), Gimeno (49), Salgado (50), en el momento actual no conocemos bien las causas específicas de mortalidad por DM tipo 2 en nuestro medio, al tratarse de estudios bastante locales y en ocasiones con tamaños muestrales reducidos. Además, los importantes cambios en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la DM tipo 2 pueden haber supuesto una modificación en los resultados obtenidos en estas investigaciones. Cambios parecidos han sucedido con el tratamiento y supervivencia cuando los DM2 ya tienen enfermedad cardiovascular.

Por todo ello es posible que el peso relativo de la enfermedad cardiovascular haya disminuido como causa de mortalidad en los pacientes, siendo sustituido por otras causas de mortalidad más relacionadas con la edad como el cáncer.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Las causas específicas de mortalidad en pacientes diabéticos de prevención primaria son mal conocidas en el momento actual en nuestro país.

Es posible que se haya producido un cambio en el patrón de las causas de mortalidad en estos pacientes, en el sentido de una disminución de las causas cardiovasculares y, por ende, un aumento de otras causas, básicamente neoplasias.

Por tanto se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar las causas específicas de mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 de prevención primaria.
2. Estudiar las principales causas de mortalidad agrupadas en mortalidad cardiovascular, mortalidad por neoplasias y mortalidad por otras causas.

MATERIALES Y METODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, de base poblacional, realizado a partir de la base de datos del GEDAPS (Grup d'Estudi de la Diabetis en Atenció Primària de la Salut), que comprende Centros de Salud de toda Cataluña. El estudio fue autorizado por el comité de ética local (Instituto Municipal de Investigación Médica), cumplió con las leyes vigentes y siguió las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

Participantes

Se incluyó a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con edad entre 30 y 74 años sin infarto agudo de miocardio. Los pacientes fueron reclutados entre 1993 y 1998 en 53 Centros de Salud de la red GEDAPS (Tabla 1 y Figura 1) de manera aleatoria (muestro aleatorio simple). Estos Centros de Salud tenían una población asignada de 982.567 personas y se distribuían por la práctica totalidad del territorio de Cataluña (figura 1). No obstante, predominaban los centros urbanos o semiurbanos, aunque la mayor parte de la población de Cataluña vive precisamente en zonas urbanas o semiurbanas.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Edad comprendida entre 30 y 74 años al inicio del seguimiento.
2. Diagnóstico de diabetes mellitus con los criterios del National Diabetes Data Group de 1979, es decir, dos determinaciones basales de glucemia en plasma venoso $\geq 7,8$ mmol/L ó test de tolerancia oral a la glucosa $\geq 11,1$ mmol/L. (cita Diabetes 1979)

Los criterios de exclusión fueron:

1. Edad fuera de rango (30-74 años) al iniciar el seguimiento.
2. Índice de masa corporal < 22 kg/m², para evitar incluir a pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
3. Presencia de enfermedades con expectativa de vida < 1 año.
4. Antecedente de enfermedad coronaria.
5. Antecedente de cetoacidosis (para evitar asimismo incluir a pacientes con diabetes mellitus tipo 1).

VARIABLES BASALES DEL ESTUDIO

Se registraron las siguientes variables al inicio del seguimiento:

1. Edad (en años).
2. Sexo.
3. Centro de Salud.

4. Consumo de tabaco, codificando a los pacientes en fumadores si tenían consumo actual de tabaco y si eran exfumadores con menos de un año de abstinencia.
5. Valores de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) en mg/dl
Valores de colesterol total en mg/dl.
6. Antecedente de hipercolesterolemia en historia clínica.
7. Valores de presión arterial sistólica (en mm Hg)
8. Valores de presión arterial diastólica (en mm Hg)
9. Antecedente de hipertensión arterial en historia clínica.
10. Índice de masa corporal (producto de dividir el peso en Kg por la talla en metros al cuadrado).
11. Duración de la diabetes (en años).
12. Hemoglobina glicosilada (en %). No se incluyó a los pacientes que sólo disponían de fructosamina.

Seguimiento y acontecimientos de interés

En el año 2008 se completó el seguimiento, mediante entrevista telefónica, examen médico, revisión de las historias clínicas y contacto con el médico responsable del paciente. En los pacientes fallecidos en que no se dispuso de la causa básica de defunción según su médico de familia se cruzaron los datos con el Registro Oficial de Mortalidad de Cataluña. El acontecimiento de interés fue la causa básica de defunción, es decir la causa que inició los acontecimientos que condujeron a la muerte del paciente. Dicha causa básica de defunción fue codificada mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10). En el caso de que la causa estuviese codificada con la versión anterior (CIE -9) se realizó la conversión al CIE-10. En caso de dudas éstas se resolvieron mediante consenso de 3 investigadores del GEDAPS, todos ellos con práctica clínica habitual. Asimismo se agruparon las causas de mortalidad en las siguientes categorías:

1. Mortalidad cardiovascular. Incluyó a La mortalidad coronaria (códigos CIE-10: I210-I214, I219-I229, I236, I240-I249, I250-I259, I46.1, R960, R961) a la mortalidad por ictus (códigos CIE-10: I619-I639, I64, I670-I679, I688, I690-I698) y a otras causas de mortalidad cardiovascular (códigos CIE-10: I110, I340-I370, I420-I429, I440-I499, I500-I52, I250, I511-I519, I714, I739).
2. Mortalidad por cáncer. Muerte por cáncer con cualquiera de los códigos CIE-10 de C00 a D48.
3. Mortalidad por otras causas: cualquier causa excepto las de los apartados 1 y 2.

Análisis

Se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 12.0 y el programa CIA (cálculo de los intervalos de confianza). El tamaño de la muestra se calculó mediante el programa GRANMO, aceptando un riesgo alfa de 0.05 para una precisión de +/- 0.025 unidades porcentuales en un contraste bilateral para una proporción estimada de 0.5 (peor

caso posible), precisándose una muestra aleatoria poblacional con un mínimo de 1918 sujetos, asumiendo una tasa de reposición por pérdidas de seguimiento del 20%.

Las proporciones se compararon mediante la prueba de la Ji al cuadrado, utilizando las pruebas correspondientes si no se cumplían sus condiciones de aplicación (prueba exacta de Fisher si alguna de las casillas tenía 5 o menos efectivos). Las estimaciones se acompañaron del intervalo de confianza del 95%. Los resultados fueron estratificados por sexo. Se calcularon asimismo las tasas brutas de mortalidad por sexos de las categorías de mortalidad descritas anteriormente.

RESULTADOS

De un total de 4768 pacientes con DM tipo 2 candidatos de la red GEDAPS (figura 1) a participar se excluyeron 2417 (figura 2). De los 2351 pacientes elegibles restantes completaron el seguimiento un total de 2260, lo que supuso un 3,9% de pérdidas en el seguimiento (figura 2). El listado de los centros participantes se refleja en la tabla 1.

De los 2260 pacientes incluidos finalmente en el estudio, fallecieron un total de 289, disponiéndose de la causa específica de defunción en 237 pacientes (figura 2), lo que supuso un 82%, es decir, sólo en 52 pacientes no se dispuso de las causa específica de defunción (18,0%).

Las características basales de estos pacientes se detallan en la tabla 2. La edad media fue de 61,8 años, con un 53,9% de mujeres. La proporción de fumadores fue del 14,4%, eran hipertensos el 59,9% y tenían hipercolesterolemia el 53,9%. La media de duración de la DM era de 6,5 años y la de la hemoglobina glicosilada de 7,4% en los pacientes en que estaba disponible al inicio del seguimiento.

La mediana de seguimiento fue de 9,5 años, con un intervalo de 0,38 a 10,0 años). Fallecieron un total de 289 pacientes (12,8%; IC 95% de 11,4 a 14,2%). En los casos en que se dispuso de la causa básica de defunción fallecieron por causa cardiovascular un total de 93 pacientes (39,2%; IC95% de 33,0 a 45,5%), un total de 62 lo fueron por neoplasias (26,2%; IC95% de 20,6 a 31,8) y por último fallecieron por otras causas un total de 82 pacientes (34,6%; IC 95% de 28,5 a 40,7%).

Respecto a las causas específicas, en relación a la mortalidad cardiovascular (Tabla 3) la causa más frecuente fue el infarto agudo de miocardio (2,2% en varones y 1,1% en mujeres) y el ictus (1,6% en varones y 0,9% en mujeres). Sólo se hallaron diferencias significativas ($p < 0,05$) por sexos y causa específica de defunción en el infarto agudo de miocardio (2,2% en varones y 1,1% en mujeres, respectivamente).

En la mortalidad por neoplasias (Tabla 4) la causa más frecuente fue la neoplasia de pulmón, a expensas de los varones básicamente, seguida de las neoplasias de colon (predominio en varones) y mama (predominio en mujeres). Las diferencias fueron significativas ($p < 0,05$) por sexos y causa específica de defunción en las neoplasias de pulmón (0,9% y 0,08%, en varones y mujeres, respectivamente) y neoplasias cerebrales (0,4% y 0% en varones y mujeres, respectivamente).

En la mortalidad por otras causas (tabla 5) destacó la mortalidad por diabetes y por sus complicaciones, por EPOC y por insuficiencia renal crónica. La muerte se atribuyó a la DM por si sola en 15 pacientes (6,3%) y por insuficiencia renal

crónica en 10 pacientes (4,6%). La única diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) se observó en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (0,8% y 0,2% en varones y mujeres, respectivamente).

Por último, en la tabla 6 se detallan las tasas brutas estratificadas por sexo. Destaca que en todos los casos, excepto en la mortalidad por otras causas, las tasas brutas de mortalidad fueron significativamente superiores ($p < 0,05$) en varones respecto a las mujeres.

DISCUSION

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que la principal causa de mortalidad en los pacientes con DM tipo 2 sigue siendo la causa cardiovascular, seguida de las neoplasias. En varones tanto las tasas de mortalidad total como de mortalidad específica por causa cardiovascular y neoplasias fueron significativamente superiores a las de las mujeres.

Si se compara estos resultados con estudios poblacionales previos, con respecto a los 3 estudios realizados en nuestro país podemos observar algunas diferencias interesantes.

El estudio de Salgado et al (50) sólo estudió las causas de mortalidad en 120 pacientes fallecidos con DM a finales de la década de los 90, sin proporcionar tasas de mortalidad. Correspondiendo a una población muy deprimida socioeconómicamente y bastante envejecida. Sus resultados coinciden con el presente estudio, en el sentido de que la causa cardiovascular (47,4%) es la primera causa de muerte, sin embargo sus cifras son superiores a las encontradas al presente estudio para la mortalidad cardiovascular, el segundo lugar observaron a las neoplasias (25,8%), cifras que asemejan a las encontradas en este trabajo para las neoplasias

El estudio de Gimeno et al (49) se analizó a una cohorte de 463 pacientes seguidos durante 5 años (1994-1998). La tasa bruta de mortalidad total fue de 3134/100.000 personas/año en varones y de 1640/100.000 personas/año en mujeres, cifras bastante superiores a las presente trabajo (1921/100.000 personas/año en varones y 1041/100.000 personas/año en mujeres). Aunque el inicio del estudio es similar en fechas a este trabajo, es posible que las diferencias sean producto de variaciones regionales en la mortalidad o al hecho de que los centros de salud de la red GEDAPS hayan utilizado protocolos y criterios de control más estrictos o intensivos.

Por último el estudio de Valdés et al (6), realizado entre 1998 y 2004, siguió a 1015 pacientes de 30 a 75 años mostró una tasa bruta de mortalidad total de 1380/100.000 personas/año, bastante similar a la del presente estudio, pero el escaso número de fallecidos motivó que el IC95% oscilase entre 380 y 3530, por lo que es difícil establecer comparaciones con el presente estudio.

Con respecto a los estudios realizados fuera de nuestro país, el estudio de Bruno et al (52) realizado en Italia mostró resultados similares, en cuanto encontraron que la primera causa de mortalidad fue la cardiovascular (35,3% de los fallecidos, lo fueron por cardiopatía isquémica y enfermedades cerebrovasculares), seguidos de las neoplasias malignas (18%), cifra inferior a las encontradas en el presente estudio.

El estudio de Sasaki et al (53) realizado en Japón con 1934 diabéticos seguidos 9,4 años en la década de los 80 mostró unas tasas brutas de mortalidad de 3135/100.000 personas/año en varones y de 2199/100.000 personas/año en mujeres. Las cifras son muy superiores a este trabajo, pero fue realizado en unos años en que los objetivos de control de la diabetes y los factores de riesgo cardiovascular eran mucho menos estrictos. No obstante es de interés señalar que la mortalidad coronaria y cerebrovascular supuso el 36,3% y la de las neoplasias del 25%.

El estudio de Verona (54) es uno de los de más larga tradición en la mortalidad de los diabéticos. En su publicación mas reciente incluyó a 7148 diabéticos seguidos desde 1987 a 1991 y mostró que el 40,4% fallecieron por causa cardiovascular y el 20,9% por neoplasias, cifras similares al nuestro trabajo, aunque las neoplasia supusieron una proporción más alta en el presente estudio.

En un interesante trabajo realizado en atención primaria en Suecia por Jansson et al (55) durante 33 años se observó una tendencia a la disminución de la mortalidad, aunque fue menor en los pacientes con DM en relación a los normoglucémicos. Asimismo, se constató que las causas cardiovasculares, seguidas de las neoplasias eran también la principal causa de muerte en los pacientes con DM.

En EEUU, Gu et al (56) mostraron sin embargo que el 69,5% de las muertes eran de causa cardiovascular, basándose en certificados de defunción en el período 1971-1993. Estas cifras son bastante superiores a las europeas, aunque es conocido que la utilización exclusiva de los certificados puede sobrestimar dicha causa de muerte. En dicho estudio como causa específica constaba la DM en un 10% de los fallecidos, cifra algo superior al presente trabajo.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Entre las principales fortalezas del estudio se puede destacar, el elevado tamaño muestral, que ha posibilitado estimaciones precisas de las principales causas de mortalidad. Otro punto fuerte es la selección aleatoria de los pacientes y amplia cobertura geográfica de la red GEDAPS. El largo período de seguimiento de casi 10 años, también contribuye a la veracidad de los resultados. La utilización del criterio del médico de familia como fuente principal de información para establecer la causa básica de defunción también contribuye a la validez del estudio, recurriéndose solamente a los certificados oficiales de defunción cuando la causa de muerte era desconocida. El uso de criterios estrictos de definición y el consenso entre tres investigadores con práctica clínica habitual también contribuye a la validez de la causa básica de defunción- Todas estas medidas contribuyen a minimizar los sesgos de selección y de información.

En el presente estudio no se ha analizado el efecto de algunas variables que influyen en la mortalidad de los diabéticos, como el tabaco, la duración de la diabetes (57), los tratamientos farmacológicos y el IMC (57,60) la función renal (58-60), los niveles de glicemia (60-63), la presión arterial (64). Otra limitación del estudio ha sido el que no se pudo disponer de la causa básica de muerte en 52 pacientes que representa un 18%, cifra bastante razonable. Por otro lado las pérdidas de seguimiento fueron muy bajas (3,9%). La comparación por sexos de las causas específicas de defunción adolece en algunos casos de falta de potencia estadística. Por último, al tratarse de una cohorte de prevención primaria los resultados sólo son estrictamente extrapolables a los pacientes con DM sin cardiopatía isquémica.

Implicaciones para la práctica clínica

Los resultados del presente estudio sugieren que la mortalidad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en pacientes con DM, aunque la comparación con estudios más antiguos parece sugerir que el peso específico de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con DM está disminuyendo en las últimas décadas.

De hecho, si solamente se hubiera considerado como mortalidad cardiovascular al IAM y al ictus, la mortalidad cardiovascular habría supuesto el 24,9% de los éxitos, cifra inferior a las muertes por neoplasias (26,2%). Es posible que las mejorías en el tratamiento y control de la DM, de los factores de riesgo cardiovascular y la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares ya establecidas hayan contribuido a disminuir la mortalidad cardiovascular, aumentando lógicamente la mortalidad por otras causas.

Estas mejorías en la prevención deben de persistir y mejorar y posiblemente se deban de complementar por otras estrategias de cribado y prevención en otras enfermedades causantes de muerte en la DM, como en la insuficiencia renal crónica y ciertos cánceres.

Como consecuencia de la disminución de las muertes de causa cardiovascular aumentará el peso relativo de las otras causas de muerte, especialmente de aquellas asociadas a un aumento de la supervivencia y de la esperanza de vida, como es, especialmente, el caso de las neoplasias.

Un resultado interesante del presente estudio es que la mortalidad total cardiovascular y por cánceres sigue siendo superior en varones respecto a las mujeres. Es posible que la mayor prevalencia de tabaquismo y el efecto del sexo como factor de riesgo expliquen estas diferencias, puesto que otros factores de riesgo como la hipertensión y la hipercolesterolemia no presentan diferencias exageradas entre sexos. No obstante, es posible que en un futuro cercano se modifique esta situación en nuestro país, producto del aumento importantísimo del consumo de tabaco en mujeres en las últimas décadas.

CONCLUSIONES

En resumen, los resultados del presente trabajo parecen mostrar que la causa cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en pacientes con DM, que es posible que la mortalidad por otras causas, especialmente por cánceres, vaya ganando peso específico paulatinamente, y que la mortalidad sigue siendo más elevada en varones que en mujeres. Es preciso continuar mejorando las estrategias de prevención primaria y secundaria en los pacientes con DM de cara a continuar disminuyendo la mortalidad cardiovascular y plantear nuevas estrategias de prevención en las otras causas de mortalidad.

Tabla 1. Centros de Salud de la red GEDAPS incluidos en el estudio

| Centro Reclutador | n (%) | Centro Reclutador | n (%) |
|------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| Agramunt | 29 (1,3) | Manlleu | 54(2,4) |
| Arbúcies Sant Hilari | 94 (4,2) | Martorell | 32 (1,4) |
| Arenys de Mar | 8 (0,4) | Molí Nou | 73 (3,2) |
| Badia | 68 (3,0) | Molins de Rei | 30 (1,3) |
| Ca n'Oriac | 12 (0,59) | Piera | 38 (1,7) |
| Camps Blancs | 47 (3,1) | Poblenou | 50 (2,2) |
| Can Serra | 38 (1,7) | Ponts | 37 (1,6) |
| Can Vidalet | 41 (1,8) | Raval Sud | 68 (3,0) |
| Canet de Mar | 31 (1,4) | Ronda Cerdanya | 21 (0,9) |
| Carles Ribas-La Marina | 125 (5,5) | Ronda Prim | 24 (1,1) |
| Casc Antic | 15 (0,7) | Roses | 11 (0,5) |
| Catalunya | 57(2,5) | Salt | 56 (2,5) |
| Cirera-Molins | 86 (3,8) | Sant Hipolit de Voltrega | 41 (1,8) |
| Constantí | 19 (0,8) | San Joan de Vilatorrada | 23 (1,0) |
| El Carmel | 84 (3,7) | Sarria de Ter | 27 (1,2) |
| Florida Nord | 37 (1,6) | Sils | 3 (0,1) |
| Gava 2 | 40 (1,8) | Santa Eugenia de Berga | 27 (1,2) |
| Girona- 3 | 84 (3,7) | Sta. Mgda. Montbuit | 20 (0,9) |
| Gornal | 30 (1,3) | Suria | 29 (1,3) |
| Gótic | 12 (0,5) | Tarrega | 55 (2,49) |
| La Garriga | 54 (2,4) | Terrasa Nord | 72 (3,2) |
| La Jonquera | 22 (1,0) | Tordera | 16 (0,7) |
| La Llagosta | 50 (2,2) | Torroella de Mongrí | 27 (1,2) |
| La Mina | 65 (2,9) | Tremp | 50 (2,2) |
| La Pau | 56 (2,5) | Valls | 18 (0,8) |
| La Riera | 73 (3,2) | Vilanova del Cami | 39 (1,7) |
| Llefià | 42 (1,9) | | |

Variables expresadas como número y porcentaje (%)

Tabla 2. Variables basales al inicio del estudio (n= 2260)

| VARIABLES | Valores |
|---------------------------------|---------|
| Edad (años) | 61,8 |
| Sexo | |
| Hombre | 1041 |
| Mujer | 1219 |
| Fumadores | 282 |
| HDL colesterol (mg/dl) | 50,3 |
| Colesterol total (mg/dl) | 222,1 |
| Antecedente Hipercolesterolemia | 1156 |
| TA sistólica (mmHg) | 142,4 |
| TA diastólica (mmHg) | 81,6 |
| Antecedente HTA | 1334 |
| IMC | 29,0 |
| Duración de DM (años) | 6,5 |
| HbA1c (%)* | 7,4 |

Variables expresadas como número.

Valores perdidos (<5% en todas las variables)

* En 497 (22%) pacientes sólo se dispuso de fructosamina

Tabla 3. Causas de mortalidad por patología cardiovascular estratificadas por sexo en los 93 pacientes en que se dispuso de la causa específica de mortalidad

| | CIE 10* | Hombres n=1041 | Mujeres n=1219 | p-valor |
|----------------------------|-----------|-------------------|-------------------|---------------|
| Valvulopatías | I340-I370 | 0 | 3 (0,2) | 0,2543 |
| Infarto agudo de miocardio | I210-1259 | 23 (2,2) | 13 (1,1) | 0,0460 |
| Cardiopatías dilatadas | I420 | 1 (0,1) | 2 (0,2) | 1,0 |
| Insuficiencia cardíaca | I509 | 8 (0,8) | 5 (0,4) | 0,3988 |
| Ictus | I64 | 12 (1,2) | 11 (0,9) | 0,7033 |
| Hemorragias cerebrales | I619 | 4 (0,4) | 0 | 0,4487 |
| Arteriopatía periférica | I739 | 2 (0,2) | 1 (0,1) | 0,5977 |
| Aneurisma de aorta | I714 | 1 (0,1) | 0 | 0,4606 |
| Muerte instantánea | R960 | 4 (0,4) | 3 (0,2) | 0,7100 |

*CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades. Variables expresadas como número y porcentaje (%)

Tabla 4. Causas de mortalidad por neoplasias estratificadas por sexo en los 62 pacientes en que se dispuso de la causa especifica de mortalidad

| | CIE 10 | Hombres n=1041 | Mujeres n=1219 | p-valor |
|----------------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Neoplasia laringe | C329 | 2 (0,2) | 0 | 0,2120 |
| Neoplasia lengua | C029 | 1 (0,1) | 0 | 0,4606 |
| Neoplasia esófago | C159 | 1 (0,1) | 0 | 0,4606 |
| Neoplasia estómago | C169 | 3 (0,3) | 2 (0,2) | 0,6667 |
| Neoplasia colon | C189 | 5 (0,5) | 1 (0,1) | 0,1008 |
| Neoplasia hígado | C220,C229 | 3 (0,3) | 2 (0,2) | 0,6667 |
| Neoplasia páncreas | C250,C259 | 3 (0,3) | 2 (0,2) | 0,6667 |
| Neoplasia pulmón | C349 | 10 (1) | 1 (0,1) | 0,0037 |
| Neoplasia piel no melanoma | C44 | 1 (0,1) | 0 | 0,4606 |
| Neoplasia mama | C509 | 0 | 5 (0,4) | 0,0661 |
| Neoplasia endometrio | C541 | -- | 2 (0,2) | NC |
| Neoplasia ovario | C56 | -- | 1 (0,1) | NC |
| Neoplasia próstata | C61 | 2 (0,2) | -- | NC |
| Neoplasia riñón | C64 | 1 (0,1) | 2 (0,2) | 1,0 |
| Neoplasia vejiga | C679 | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1,0 |
| Neoplasia cerebro | C719 | 4 (0,4) | 0 | 0,0448 |
| Neoplasias hematológicas | C819, C900, C919 | 2 (0,2) | 1 (0,1) | 0,5977 |
| Otras neoplasias | C720, C80 | 2 (0,2) | 1 (0,1) | 0,5977 |

*CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades. Variables expresadas como número y porcentaje (%).

NC: no calculado al tratarse de neoplasias especificas de sexo.

Tabla 5. Causas de mortalidad estratificadas por sexo por otras causas en los 82 pacientes en que se dispuso de la causa específica de mortalidad.

| | CIE 10 | Hombres n=1041 | Mujeres N=1219 | p-valor |
|--|-----------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Causas endocrinológicas y metabólicas | | | | |
| Tirotoxicosis | E050 | 1 (0,1) | 0 | 0,4606 |
| Causas no CV DM2 | | | | |
| -Otras complicaciones DM2 | E105-E117, E140, E147 | 5 (0,5) | 5 (0,4) | 1,0 |
| -DM2 sin mención complicaciones | E14, E119, E149 | 2 (0,2) | 3 (0,2) | 1,0 |
| Infecciosas | | | | |
| Sepsis | A415, A419 | 4 (0,4) | 4 (0,3) | 1,0 |
| Hepatitis víricas | B182, B188 | 2 (0,2) | 3 (0,2) | 1,0 |
| Meningitis | G01 | 0 | 1 (0,1) | 1,0 |
| Endocarditis | I38 | 1 (0,1) | 0 | 0,4606 |
| Neumonías | J189 | 1 (0,1) | 2 (0,2) | 1,0 |
| Enfermedades SNC | | | | |
| Demencias | F03, G30, G319 | 1 (0,1) | 2 (0,2) | 1,0 |
| Enfermedad de Parkinson | G20 | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1,0 |
| Otras | G919, G934 | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1,0 |
| Enfermedades respiratorias | | | | |
| Enfisema | J439 | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1,0 |
| EPOC | J440, J44.9 | 8 (0,8) | 2 (0,2) | 0,0513 |
| Otras | J841, J960 | 0 | 2 (0,2) | 0,5082 |
| Enfermedades digestivas | | | | |
| Hemorragias digestivas | K240 | 0 | 2 (0,2) | 0,5082 |
| Isquemia intestinal | K551, K559 | 2 (0,2) | 2 (0,2) | 1,0 |
| Cirrosis hepática | K703, K746, K754 | 4 (0,4) | 1 (0,1) | 0,1873 |
| Otras | K566 | 0 | 1 (0,1) | 1,0 |
| Enfermedades renales | | | | |
| IRC | N19 | 7 (0,7) | 3 (0,2) | 0,2021 |
| Otras | N288 | 0 | 1 (0,1) | 1,0 |
| Otras enfermedades | | | | |
| Traumatismos y accidentes | S069, V199 | 2 (0,2) | 0 | 0,2120 |
| Suicidios | X84 | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1,0 |

*CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades. Variables expresadas como número y porcentaje (%)

Tabla 6. Tasas brutas estratificadas por sexo de mortalidad por 100.000 personas y año.

| Mortalidad | Hombres (n=1041) | | Mujeres (n=1219) | | p-valor |
|-----------------------------|------------------|-----------|------------------|----------|---------|
| | Tasa | IC 95% | Tasa | IC 95% | |
| Mortalidad total | 1921 | 1837-2005 | 1041 | 983-1098 | <0.001 |
| Mortalidad cardiovascular | 549 | 504-594 | 345 | 312-378 | 0,0132 |
| Mortalidad por cáncer | 417 | 378-456 | 186 | 162-210 | 0,0020 |
| Mortalidad por otras causas | 447 | 406-488 | 336 | 303-369 | 0,1960 |

Figura 1. Centros de Salud de la red GEDAPS

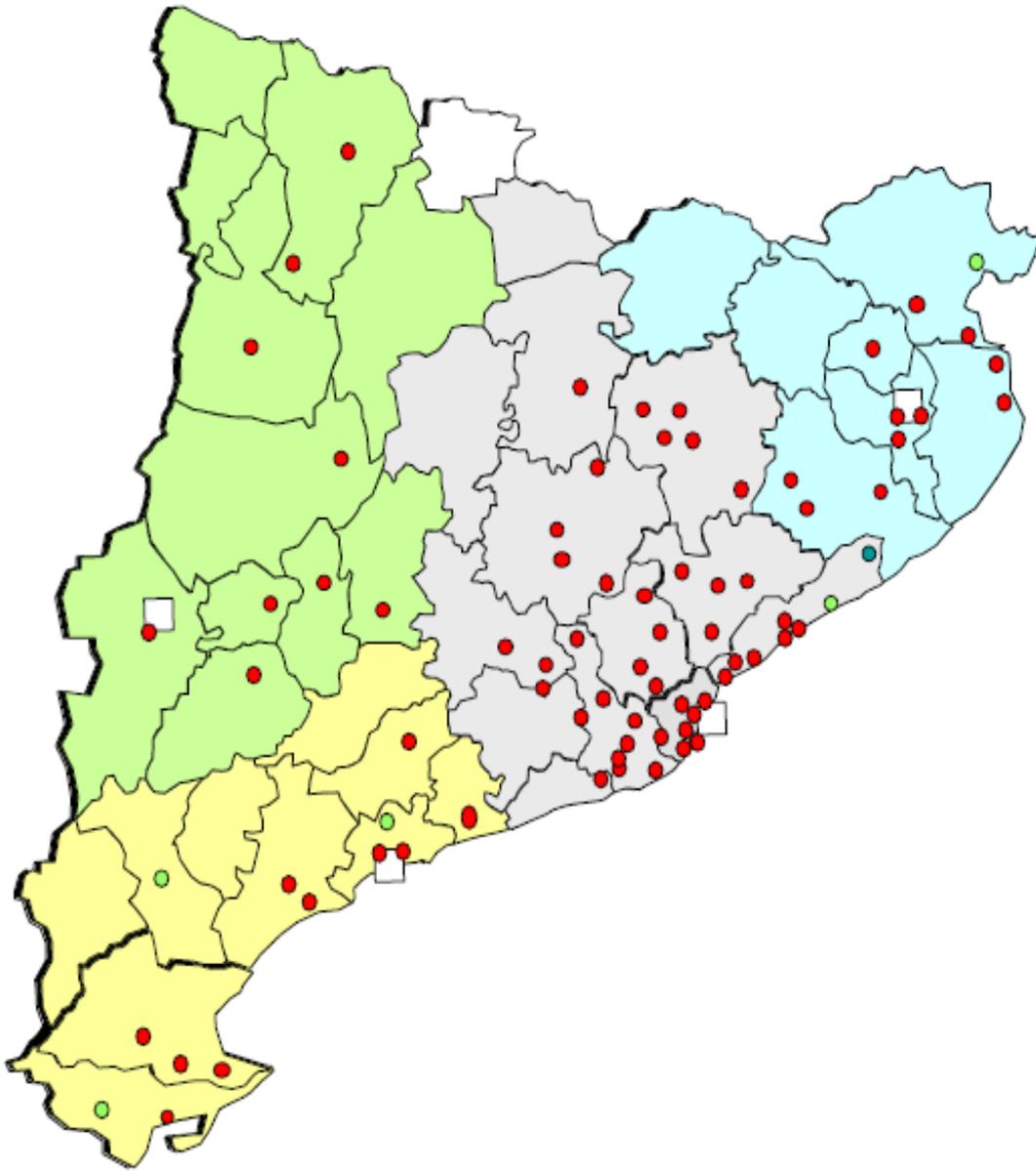
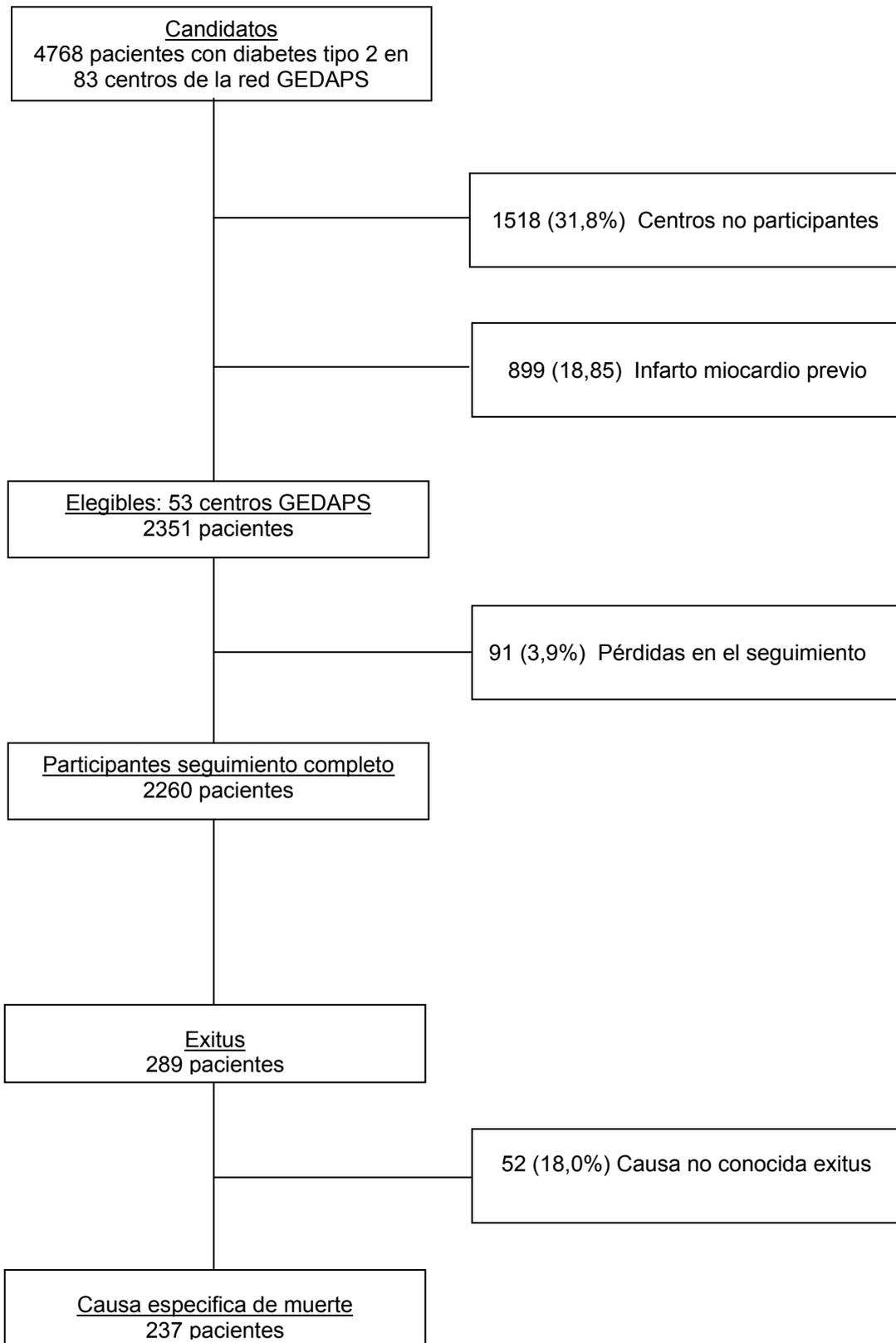


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio



BIBLIOGRAFIA

1. Mata M, et al. Abordatge de la diabetes mellitas tipus 2. En línea Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009. Guies de la pràctica clínica i material docent núm. 15 disponible a <http://www.gentcat.cat/ics/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>
2. Goday A, Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Revista Española Cardiología* 2002;55(6):657-70
3. Valdes S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en la población adulta española. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129:352-5.
4. Martin C, Chariton G, Chariton J. Is relative mortality of type 2 diabetes mellitus decreasing? *American Journal of Epidemiology* 200;169:455-461.
5. Bethany B. Barone, ScM; Hsin-Chieh Yeh, PhD; Claire F. Snyder, PhD; Kimberly S. Peairs, MD; Kelly B. Stein, MD; et al, Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA*. 2008;300(23):2754-2764.
6. Valdés S, Botas P, Delgado E, Díaz Cadórniga F. Mortality risk in Spanish adults with diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes or pre-diabetes. The Asturias study 1998-2004. *Rev Esp Cardiol*. 2009 May;62(5):528-34. English, Spanish. PubMed PMID: 19406067
7. Davis TM, Stratton IM, Fox CJ, Holman RR, Turner RC. (UKPDS 22). Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20: 1435-41.[Medline]
8. Shaw JT, Purdie DM, Neil HA, Levy JC, Turner RC. The relative risks of hyperglycaemia, obesity and dyslipidaemia in the relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:24-7.[Medline]
9. Costa A, Ríos M, Casamitjana R, Gomis R, Conget I. High prevalence of abnormal glucose tolerance and metabolic disturbances in first degree relatives of NIDDM patients. A study in Catalonia, a Mediterranean community. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;41:191-6.[Medline] 97.
10. Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 3):C3-C6.
11. Hosey G, Gordon S, Levine A. Type 2 diabetes in people of color. *Nurse Pract Forum* 1998;9:108-14.[Medline]
12. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med* 1996;125:221-32.[Medline]
13. West D. B, Boozer C. N, Moody D. L, Atkinson R. L, Dietary obesity in nine inbred mouse strains *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 262: R1025-R1032, 1992; 0363-6119/92. 9.
14. Franch Nadal J, Álvarez Torrices JC, Álvarez Guisasola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)* 1992;98:607-11.[Medline]
15. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)* 1993;101:609-12.[Medline]
16. Bayo J, Latorre PM, García F, Vázquez JA. Factores de riesgo asociados a la prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente en Lejona (Vizcaya). *Med Clin* 1996;107:572-7.
17. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2000;115:534-9.[Medline]
18. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras LI. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diab Res Clin Practice* 1999;43:33-40.

19. Tamayo Marco B, Faure E, Roche Asensio MJ, Rubio Calvo E, Sánchez Oriz E, Salvador Oliván JA. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997;20:534-6.[Medline]
20. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2): 150-5.
21. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.[Medline]
22. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000 *Med Clin (Barc)*. 2003;120:608-12.
23. Serra Majem L, et al. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121(19):725-32
24. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Vioque J, Tur Marí JA, Mataix Verdú J, et al. Estudio DORICA: dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular. En: Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al, editores. *Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA*. Madrid: Panamericana;2004:125-56. 109.
25. Feskens EJ, Van Dam RM. Dietary fat and the etiology of type 2 diabetes: an epidemiological perspective. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;9:87-95.[Medline]
26. Salmerón J, Manson JE, Stamfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willet WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997;277: 472-7.[Medline]
27. Hannah JS, Howard BV. Dietary fats, insulin resistance, and diabetes. *J Cardiovasc Risk* 1994;1:31-7.[Medline]
28. Meyer Ka, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:921-30.[Medline]
29. Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2151-9.[Medline]
30. Williams DE, Wareham NJ, Cox BD, Byrne CD, Hales CN, Day NE. Frequent salad vegetable consumption is associated with a reduction in the risk of diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1999;52:329-35.[Medline]
31. Okada K, Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Endo G, Fujii S. Leisure-time physical activity at weekends and the risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med* 2000;17:53-8.[Medline]
32. Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, et al. Impact of cigarette smoking on the incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med* 1999;16:951-5.[Medline]
33. Morikawa Y, Nakgama H, Ishizaki M, Tabata M, Nishijo M, Miura K, et al. Ten-year follow-up study on the relation between the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus and occupation. *Am J Ind Med* 1997;31:80-4.[Medline]
34. Kawakami N, Araki S, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Overtime, psychosocial working conditions, and occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Japanese men. *J Epidemiol Community Health* 1999a;53:359-63.
35. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999b;22:1071-6.
36. Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO. Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 year follow up of men in Uppsala. *BMJ* 1991;303:755-60.[Medline]
37. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2): 150-5.

38. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.[Medline]
39. Minchoff LE, Grandin JA. Syndrome X. Recognition and management of this metabolic disorder in primary care. *Nurse Pract* 1996;21:74-5, 79-80, 83-6.
40. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000;355:610-3.[Medline]
41. Xavier Bosch J, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Revista Española de Cardiología.Rev Esp Cardiol.* 2002;55:525-7.
42. Fernández Vigo J, Macarro A, Sabugal JF, Chacón J. Diabetes ocular (I): retinopatía diabética. *Avances en Diabetología* 1994;8:89-106.
43. Fernández-Vigo J, Macarro A, Perianez JF, Chacón J. Diabetes ocular (II): neurooftalmopatía. Catarata. Glaucoma. Otras manifestaciones. *Avances en Diabetología* 1994b;9:5-17.
44. Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and training diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1996;124:164-9.[Medline]
45. Amenabar J, García-López F, Robles NR, Sancho R. Informe anual del registro de pacientes en diálisis y trasplante renal en España. *Nefrología* 2000;20(Supl 6):34.
46. Cabezas-Cerrato J, for the Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 1998;41:1263-9.[Medline]
47. Roglic G, et al. The Burden of Mortality Attributable to Diabetes. *Diabetes Care* 28:2130-2135, 2005
48. Zargar A H, Wani A I, Massodi S R, et al. Causes of mortality in diabetes mellitus: data from a tertiary teaching hospital in India. *Postgrad Med J* 2009 85: 227-232.
49. Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM, Castro Alonso FJ. [Mortality in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus in Alcañiz, Spain]. *An Med Interna.* 2002 Jul;19(7):336-40. Spanish. PubMed PMID: 12224141.
50. Salgado M, Franch J, Pallas M, Oriol C, Grau J, Castellá J. Estadísticas y causas de mortalidad en la diabetes tipo 2. *Atención Primaria.* 2001; 27: 654-657
51. Ministerio de Sanidad y Consumo. Mortalidad por cáncer, por enfermedad isquémica del corazón, por enfermedades cerebrovasculares y por diabetes mellitus en España. Último acceso 16 de agosto del 2010. Disponible: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/MORTALIDAD_POR_ENFERMEDADES_CRONICAS.pdf
52. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Barger G, Gallone G, Pagano G. 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.* 1999Mar;42(3):297-301. PubMed PMID: 10096781.
53. Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, Uehara M. Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients. A long-term follow-up study in Osaka District, Japan. *Diabetes Res Clin Pract.* 1989 Jun 20;7(1):33-40. PubMed PMID: 2752888
54. 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* May 1999 vol. 22 no. 5 756-761
55. Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K. Mortality trends in subjects with and without diabetes during 33 years of follow-up. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):551-6. Epub 2009 Dec 15. PubMed PMID: 20009100; PubMed Central PMCID: PMC2827506.
56. 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.* 1998Jul;21(7):1138-45. PubMed PMID: 9653609.

57. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA. Mortality in people with type 2 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):516-21. PubMed PMID: 16681560.
58. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000 Apr 24;160(8):1093-100. PubMed PMID: 10789601.
59. Salles GF, Bloch KV, Cardoso CR. Mortality and predictors of mortality in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2004 Jun;27(6):1299-305. PubMed PMID: 15161779.
60. Yang X, So WY, Tong PC, Ma RC, Kong AP, Lam CW, Ho CS, Cockram CS, Ko GT, Chow CC, Wong VC, Chan JC. Development and validation of an all-cause mortality risk score in type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 10;168(5):451-7. PubMed PMID: 18332288.
61. 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 Jul;21(7):1167-72. PubMed PMID: 9653614.
62. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ.* 2001 Jan 6;322(7277):15-8. PubMed PMID: 11141143; PubMed Central PMCID: PMC26599.
63. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12. PubMed PMID: 10938048; PubMed Central PMCID: PMC27454.
64. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):412-9. PubMed PMID: 10938049; PubMed Central PMCID: PMC27455.