



ORIGINAL

Riesgo de morbimortalidad cardiovascular según el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2



José Antonio Gimeno Orna^{a,*}, Yolanda Blasco Lamarca^a,
Belén Campos Gutierrez^b, Edmundo Molinero Herguedas^b y
Luis Miguel Lou Arnal^c

^a Servicio Endocrinología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Servicio Medicina Interna, Hospital Comarcal de Alcañiz, Alcañiz, Teruel, España

^c Servicio Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 30 de agosto de 2013; aceptado el 24 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 23 de enero de 2014

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Enfermedad
cardiovascular;
Evolución

Resumen

Introducción: Nuestro objetivo fue evaluar si el tiempo de evolución de la enfermedad puede ayudar a discriminar el riesgo vascular en la diabetes tipo 2 (DM2).

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo con inclusión de pacientes con DM2. Se siguieron hasta la aparición de un episodio de enfermedad cardiovascular (ECV), hasta su fallecimiento o hasta la fecha de cierre en 2012. Los pacientes se clasificaron en 5 grupos: grupo 1: ≤ 5 años de evolución sin ECV inicial; grupo 2: 6-10 años sin ECV; grupo 3: 11-15 años sin ECV; grupo 4: > 15 años sin ECV; grupo 5: cualquier tiempo de evolución con ECV inicial.

Las tasas se expresan por cada 1.000 pacientes-año. La comparación de tasas se realizó mediante análisis de Kaplan-Meier y Log Rank Test. La contribución del tiempo de evolución se evaluó mediante regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 457 pacientes (38,9% varones), con edad media de 64,9 (DE 9,3) años y tiempo de evolución de la DM2 de 10,5 (DE 7,6) años. Se produjeron 125 episodios durante una mediana de seguimiento de 12,3 años.

Hubo un incremento progresivo de las tasas de ECV desde los grupos 1 al 5 (grupo 1: 14,1; grupo 2: 18,3; grupo 3: 19,6; grupo 4: 32,9; grupo 5: 53,5; $p < 0,0001$, tendencia lineal). Una duración de la DM2 > 15 años duplicó el riesgo de ECV (HR = 1,97; IC 95%: 1,23-3,15; $p = 0,004$).

Conclusiones: Consideramos útil tener en cuenta la duración conocida de la enfermedad a la hora de estratificar el riesgo vascular de los pacientes con DM2.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jagimeno@salud.aragon.es (J.A. Gimeno Orna).

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Cardiovascular
disease;
Evolution

Morbidity and mortality cardiovascular risk in dependence of type 2 diabetes duration**Abstract**

Introduction: This study was aimed to assess the prognostic importance of diabetes duration to predict cardiovascular risk in type 2 diabetic patients.

Methods: Prospective cohort study with inclusion of type 2 diabetic patients. Follow-up lasted until the appearance of a cardiovascular event, until death or until 2012. Patients were classified into 5 groups in accordance to diabetes duration and baseline cardiovascular disease (CVD): group 1: ≤ 5 years without CVD; group 2: 6-10 years without CVD; group 3: 11-15 years without CVD; group 4: > 15 years without CVD; group 5: baseline CVD independently of diabetes duration.

CVD rates were expressed per 1000 patients-year and compared by Kaplan-Meier analysis and Log Rank Test. The predictive power of diabetes duration was evaluated by Cox regression.

Results: 457 patients, aged 64.9 (DE 9.3) years (38.9% males), were included. Diabetes duration was 10.5 (DE 7.6) years. 125 cardiovascular events occurred during 12.3 years follow-up.

Cardiovascular event rates were progressively increased from groups 1 to 5 (group 1: 14.1; group 2: 18.3; group 3: 19.6; group 4: 32.9; group 5: 53.5; $p < 0.0001$, linear tendency). Diabetes duration superior to 15 years significantly increased cardiovascular risk of the patients (HR = 1.97; 95% CI: 1.23-3.15; $P = .004$).

Conclusions: It could be useful to consider diabetes duration in order to stratify cardiovascular risk of type 2 diabetic patients.

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

Introducción

Es ampliamente aceptado que la diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que incrementa el riesgo vascular de las personas que la padecen. El estudio de la *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC)¹ demostró, en un análisis de 102 estudios prospectivos, que la presencia de DM duplicaba el riesgo de episodios coronarios (EC) y accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos en personas sin enfermedad vascular prevalente. En el subgrupo de 264.353 participantes con información completa para todas las variables potencialmente confundidoras (edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal [IMC], presión arterial sistólica, colesterol HDL y no HDL y triglicéridos), la hazard ratio (HR) multivariante de la presencia de DM fue de 1,87 (1,67-2,09) para EC y de 2,24 (1,94-2,59) para ACV isquémicos. Un artículo posterior del mismo grupo², con evaluación de datos de 97 estudios prospectivos, también concluyó que la presencia de DM, con ajuste para edad, sexo, tabaquismo e IMC, aumentaba significativamente el riesgo de mortalidad cardiovascular (MCV) con una HR de 2,32 (2,11-2,56).

No obstante, estos datos pueden considerarse efectos promedio, por lo que no pueden aplicarse por igual a todos los pacientes con diabetes. En una revisión de los ensayos aleatorios controlados que han incluido pacientes con DM tipo 2 (DM2), las tasas de mortalidad han variado ampliamente entre 0,28 y 8,24 por cada 100 pacientes-año en dependencia de las características iniciales de los sujetos³. Debido a ello, se hace necesario estratificar el riesgo vascular de los pacientes con diabetes.

Las recientes guías europeas de prevención cardiovascular⁴ consideran la presencia de DM como una condición de alto o muy alto riesgo vascular. Se consideran de muy alto riesgo todos los pacientes con diabetes, excepto aquellos sin lesión de órgano diana y sin otros factores de riesgo vascular. No obstante, no hacen referencia a

un aspecto que puede ser importante, como es el tiempo de evolución de la DM. Tras el diagnóstico de la DM, la presencia de hiperglucemia crónica incrementa progresivamente el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)⁵.

Nuestros objetivos, mediante el seguimiento durante más de 10 años de una cohorte de pacientes con DM2, fueron:

- 1 Describir la tasa de incidencia de episodios vasculares fatales y no fatales en dependencia de la presencia inicial de ECV establecida.
- 2 Evaluar si el tiempo de evolución de la enfermedad puede ayudar a discriminar entre pacientes de alto y muy alto riesgo vascular.

Material y métodos**Diseño**

Estudio de cohortes prospectivo.

Población a estudio

Está descrita detalladamente en artículos previos^{6,7}. Entre el 1 de junio de 1994 y el 1 de junio de 1998 se seleccionaron 463 pacientes con DM2 atendidos en consultas externas de endocrinología del Hospital Comarcal de Alcañiz. Dicho hospital tiene una población de referencia de 70.000 personas.

Los criterios de inclusión fueron: diabetes diagnosticada por los criterios de la OMS vigentes en ese momento⁸, edad superior a 35 años en el momento del diagnóstico de la DM y ausencia de tratamiento con insulina al menos durante un año tras el diagnóstico de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron enfermedad somática grave, gestación, situación de hipertiroidismo o hipotiroidismo no controlados, tratamiento con corticoides sistémicos o insuficiencia

renal avanzada, con creatinina superior a 3 mg/dl. El diseño del estudio fue aprobado por el hospital y todos los pacientes dieron su consentimiento verbal antes de ser incluidos en el mismo.

Examen basal

Se realizó una entrevista en el momento de la inclusión, con anotación de edad, sexo, tiempo de evolución conocido de la enfermedad, hábito tabáquico (fumadores activos, exfumadores y no fumadores), tratamiento de la DM (dieta, hipoglucemiantes orales o insulina) y cualquier manifestación de ECV prevalente (cardiopatía isquémica, isquemia de extremidades inferiores y/o enfermedad cerebrovascular). En el examen físico se determinaron peso y talla (con cálculo del IMC definido como peso en kg/talla al cuadrado en metros), presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), con clasificación de los pacientes en hipertensos (HTA) si la PAS era superior a 140 mmHg y/o la PAD superior a 90 mmHg o seguían tratamiento con antihipertensivos. El fondo de ojo se visualizó mediante oftalmoscopia directa e indirecta y biomicroscopia con lentes de 78 y/o 90 Dp tras midriasis con tropicamida y, en determinados casos, fenilefrina. Los hallazgos se clasificaron de la siguiente forma: a) sin signos de retinopatía diabética; b) retinopatía simple o de fondo (2 o más microaneurismas en ambos ojos), y c) retinopatía proliferativa (aparición de nuevos vasos, presencia de hemorragia vítrea o presencia de cicatrices de fotocoagulación dirigidas al tratamiento de nuevos vasos).

Se realizó extracción de muestra de sangre venosa, tras ayuno nocturno de 10 h y antes de la administración de la medicación antidiabética, con determinación de glucemia, hemoglobina glucosilada (HbA1c), creatinina, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se recogió una muestra de orina de 24 h y, tras excluir infección urinaria, se determinó la tasa de excreción de albúmina urinaria (EAU), con clasificación de las muestras en normoalbuminúricas (< 30 mg), microalbuminúricas (30-300 mg) y macroalbuminúricas o proteinúricas (> 300 mg). Las mediciones bioquímicas se realizaron mediante autoanalizador Shimadzu CL 7200. El colesterol LDL se calculó con la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos fueron inferiores a 400 mg/dl. La HbA1c se midió en analizador automático Cobas Mira Plus, con un rango de normalidad entre 4,5 y 5,7%. La EAU se determinó con un método inmunoturbidimétrico en analizador Cobas Integra 700.

Se calculó la tasa de filtración glomerular (FG) en ml/min por 1,73 m² mediante la fórmula de MDRD:

$$FG = (186 \times [\text{creatinina}]^{-1.154} \times [\text{edad}]^{-0.203} \times 0,742 \text{ si mujer})$$

Seguimiento de la cohorte

Se siguieron de modo prospectivo todos los pacientes hasta la aparición de un episodio vascular, hasta su fallecimiento o hasta la fecha de cierre del estudio el 31 de agosto de 2012. Se definió ángor de inicio como la nueva aparición de dolor de características coronarias con confirmación mediante test de inducción de isquemia y/o coronariografía.

Se definió infarto agudo de miocardio (IAM) como la constatación en la historia clínica de ingreso por dolor torácico con cambios electrocardiográficos típicos y/o elevación característica y descenso progresivo de las cifras de CPK-MB y/o troponina_I (disponible esta última desde febrero del año 2000 en el hospital). Un ACV fue definido como un déficit neurológico que persistía más de 24 h y un accidente isquémico transitorio (AIT) como un déficit neurológico que se resolvía completamente en menos de 24 h. Las causas de muerte se obtuvieron a partir de la historia clínica hospitalaria o mediante contacto con el médico de atención primaria que firmó el certificado de defunción. Se consideraron como cardiovasculares (MCV) las muertes súbitas (MS), las debidas a IAM o insuficiencia cardiaca (ICC) terminal y las debidas a ACV. En 5 pacientes (1,1%) no se pudo determinar su estatus vital y fueron considerados pérdidas en el seguimiento.

Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se describen con su media y desviación estándar (DE) o mediante la mediana, y las cualitativas con distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se comparan con t de Student (2 grupos), ANOVA (más de 2 grupos) o pruebas no paramétricas de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis y las cualitativas con χ^2 .

Como variable primaria de resultado se consideró la enfermedad cardiovascular total severa (ECVs), compuesta de: IAM fatal y no fatal + ACV fatal y no fatal + MS. Se eligió esta variable debido a que ha sido la más utilizada en los últimos ensayos clínicos de prevención cardiovascular en pacientes con DM2. Además, la variable combinada recogía mayor número de episodios y aumentaba la potencia estadística de los modelos predictivos. Como variables secundarias se consideraron:

- 1 Enfermedad coronaria total (ECT): ángor + IAM no fatal + IAM fatal.
- 2 Enfermedad coronaria severa (ECs): IAM no fatal + IAM fatal.
- 3 Enfermedad cerebrovascular total (ACVt): ACV fatal y no fatal + AIT
- 4 Mortalidad cardiovascular (MCV): IAM fatal + ACV fatal + ICC fatal + MS.

La principal variable predictora analizada fue la categorización de los pacientes en dependencia de la presencia o ausencia de ECV prevalente, con posterior estratificación de los pacientes sin ECV prevalente en dependencia del tiempo de evolución de la DM2. De este modo los pacientes se clasificaron en 5 grupos (categorías ordenadas): grupo 1: ≤ 5 años sin ECV; grupo 2: 6-10 años sin ECV; grupo 3: 11-15 años sin ECV; grupo 4: > 15 años sin ECV; grupo 5: cualquier tiempo de evolución con ECV prevalente.

Se realizó seguimiento de los pacientes desde su inclusión hasta su salida del estudio por alcanzar la fecha de cierre del mismo, por muerte, por pérdida o por haber experimentado el episodio de interés. Debido a ello, los tiempos de seguimiento varían en dependencia del episodio considerado. Las tasas de los distintos episodios se expresan por

cada 1.000 pacientes-año. La comparación de las tasas de los diferentes episodios (variable primaria de resultado y variables secundarias) entre las diferentes categorías analizadas se realizó mediante análisis de Kaplan-Meier y Log Rank Test.

Se calculó la incidencia acumulada (IA) a 10 años de las variables primaria y secundarias a partir de las tasas obtenidas mediante la siguiente fórmula:

$$IA = 1 - (e^{-TI \cdot X \cdot D})$$

donde TI es la tasa de incidencia y D la duración del seguimiento (en este caso 10 años).

Posteriormente se realizaron modelos de regresión de Cox, con estimación de las hazard ratios (HR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%, para evaluar el riesgo que confiere la presencia inicial de macroangiopatía y el tiempo de evolución de la DM2 (en ausencia de macroangiopatía) a la aparición de la variable primaria de resultado de la cohorte. La principal variable predictora se introdujo recodificada en 3 categorías: ≤ 15 años de evolución sin ECV prevalente (categoría de referencia); > 15 años de evolución sin ECV prevalente (categoría de riesgo intermedio); cualquier tiempo de evolución con ECV prevalente (categoría de mayor riesgo estimado).

Se realizaron modelos multivariante con ajuste progresivo.

- Modelo 1: ajuste para edad, sexo, tabaquismo, presencia de HTA, colesterol y triglicéridos, tratamiento hipolipemiente inicial, IMC y HbA1c.
- Modelo 2: como en modelo 1 más EAU, FG y presencia y grado de retinopatía.

Las asociaciones con $p < 0,05$ fueron consideradas significativas. Se utilizó como programa informático el SPSS versión 15.0.

Resultados

Se incluyeron 457 de los 463 pacientes, debido a que en 6 de ellos no se tenía información sobre el tiempo de evolución conocido de la enfermedad. Entre los pacientes incluidos hubo 178 (38,9%) varones, la edad media fue de 64,9 (DE 9,3) años y el tiempo de evolución medio de la DM de 10,5 (DE 7,6) años. En cuanto a su tratamiento inicial, 17 sujetos (3,7%) llevaban solo dieta, 245 (53,6%) antidiabéticos orales, 192 (42%) insulina y en 3 (0,7%) de ellos no se dispuso de datos fiables.

Presentaron ECV prevalente en el momento de la inclusión 98 pacientes (21,4%). Los 359 (78,6%) sujetos sin ECV prevalente se dividieron a su vez según el tiempo de evolución conocido de la DM, generando en total 5 grupos: grupo 1 (≤ 5 años y sin ECV) con 119 (26%) pacientes; grupo 2 (6-10 años y sin ECV) con 106 (23,2%); grupo 3 (11-15 años y sin ECV) con 58 (12,7%); grupo 4 (> 15 años y sin ECV) con 76 (16,6%); grupo 5 (cualquier tiempo de evolución y con ECV prevalente) con 98 (21,4%) pacientes.

Las características de los pacientes en dependencia de la presencia o no de ECV prevalente y del tiempo de evolución de la DM quedan reflejados en las tablas 1 y 2. Los pacientes

con macroangiopatía inicial tenían mayores porcentajes de varones, tabaquismo activo, tratamiento con insulina, EAU y retinopatía; además tenían mayor tiempo de evolución de la DM, mayores cifras de triglicéridos, y en el límite de la significación estadística, menor IMC. En los pacientes sin ECV prevalente, a medida que aumentaba el tiempo de evolución de la DM se producía un incremento de la edad, de la HbA1c, del porcentaje de pacientes tratados con insulina y de las prevalencias de nefropatía y retinopatía; además, había un descenso de triglicéridos, de IMC y de la prevalencia de tabaquismo activo.

Se produjeron 125 episodios de ECVs (con una mediana de seguimiento de 12,3 años), 98 episodios de Ect (con una mediana de seguimiento de 12,3 años), 74 episodios de ECs (con una mediana de seguimiento de 12,7 años), 78 episodios de ACVt (con una mediana de seguimiento de 12,3 años) y 70 episodios de MCV (con una mediana de seguimiento de 13,1 años). Las tasas globales de ECVs fueron de 25,75/1.000, las de Ect de 20,2/1.000, las de ECs de 14,5/1.000, las de ACVt de 15,9/1.000 y las de MCV de 13,2/1.000 pacientes-año.

Las tasas respectivas de los distintos episodios considerados en los grupos 1 al 5 quedan reflejadas en la tabla 3. Para la variable primaria de resultado, la ECV total severa, hubo una tendencia lineal significativa en el incremento de tasas ($p < 0,0001$) desde los grupos 1 al 5 (fig. 1).

En análisis de regresión de Cox para evaluar el riesgo de aparición de ECV total severa hubo un incremento de riesgo significativo ($p = 0,004$) respecto a la categoría de referencia (≤ 5 años de evolución: grupo 1) a partir de > 15 años de evolución (grupo 4). Debido a ello, y para mejorar la potencia estadística, se reagruparon los grupos 1 a 3 y quedaron finalmente 3 categorías ordenadas para la inclusión en los modelos de Cox: ≤ 15 años de evolución sin ECV prevalente, > 15 años de evolución sin ECV prevalente y cualquier duración de la DM con ECV prevalente.

En análisis univariante, una duración de la DM2 superior a 15 años duplicó el riesgo de ECVs (HR = 1,97; IC 95%: 1,23-3,15; $p = 0,004$), mientras que la presencia de ECV prevalente lo triplicó (HR = 3,22; IC 95%: 2,16-4,79; $p < 0,0001$). Tras ajuste en el modelo 1 (edad, sexo, tabaquismo, presencia de HTA, colesterol y triglicéridos, tratamiento hipolipemiente inicial, IMC y HbA1c) la evolución superior a 15 años quedó en el límite de la significación estadística (HR = 1,63; IC 95%: 1-2,66; $p = 0,054$), mientras que permaneció estadísticamente significativo el riesgo conferido por la presencia de ECV inicial (HR = 2,74; IC 95%: 1,78-4,23; $p < 0,001$). Con ajuste adicional en el modelo 2 para EAU, FG y presencia y grado de retinopatía, hubo una atenuación clínicamente importante en el riesgo producido tanto por la evolución superior a 15 años, haciéndole perder totalmente la significación estadística (HR = 1,19; IC 95%: 0,69-2,05; $p = 0,54$), como por el riesgo producido por la presencia de ECV prevalente, la cual sin embargo siguió siendo estadísticamente significativa (HR = 2,41; IC 95%: 1,53-3,80; $p < 0,001$).

En un análisis de sensibilidad con exclusión de los pacientes con ECV prevalente, el riesgo conferido por una evolución superior a 15 años se atenuó progresivamente con los sucesivos ajustes y perdió también la significación en el modelo 2 (tabla 4).

Tabla 1 Características de los pacientes según presencia o ausencia de ECV prevalente en el momento de la inclusión. Los pacientes sin ECV prevalente se estratifican según el tiempo de evolución conocido de la DM

Variable	No ECV inicial. Clasificación por tiempo de evolución					ECV grupo 5	p total entre grupos 1 al 5	p entre media grupos 1 al 4 vs 5	p entre grupos 1 al 4
	≤ 5 a grupo 1	6-10 a grupo 2	11-15 a grupo 3	> 15 a grupo 4	Media grupos (1-4)				
Evolución DM (años)	2,6 (1,6)	8,3 (1,5)	12,8 (1,6)	22 (5,1)	10,1 (7,6)	12,3 (7,2)	< 0,001	0,009	< 0,001
Edad (años)	61,5 (10,2)	65 (9,8)	65,4 (7,3)	68,5 (7,3)	64,7 (9,4)	65,9 (8,6)	< 0,001	ns	< 0,001
Sexo (% varones)	42,9	31,1	27,6	35,5	35,4	52	0,007	0,003	ns
Tabaco (% activo)	13,6	8,5	8,6	11,8	10,9	15,6	0,001	0,006	0,031
HTA (%)	71,4	77,4	75,9	80,3	75,8	84,7	ns	0,06	ns
Colesterol (mg/dl)	214 (38)	222 (44)	217 (41)	215 (36)	217 (39,9)	224 (41,3)	ns	ns	ns
Triglicéridos (mg/dl)	149 (104)	135 (90)	111 (57)	109 (59)	130 (86,4)	157 (108)	0,001	0,012	0,004
IMC (kg/m ²)	30,5 (4,7)	29,8 (4,8)	28,2 (3,9)	28,4 (4,8)	29,5 (4,7)	28,5 (4,5)	0,001	0,058	0,003
HbA1c (%)	7,3 (1,5)	8 (1,6)	7,9 (1,5)	8 (1,4)	7,7 (1,5)	7,8 (1,6)	0,001	ns	0,001
Tratamiento con insulina (%)	9,3	37,7	56,1	73,3	38,8	55,1	< 0,001	0,008	< 0,001
FG (ml/min por 1,73 m ²)	69 (14,1)	68 (12,8)	65,8 (11,8)	64,4 (12,2)	67,3 (13)	65 (15,3)	0,088	ns	0,087
EAU (%) Micro	10,9	22,6	22,4	28,9	20,1	33,7	< 0,001	< 0,001	0,029
EAU (%) Macro	5	2,8	1,7	5,3	3,9	12,2			
Retinopatía (%) Base	9,6	27,4	35,1	32,9	24	37,8	< 0,001	0,001	< 0,001
Retinopatía proliferativa	2,6	2,8	5,3	28,9	8,8	15,3			

DM: diabetes mellitus; EAU: excreción de albúmina urinaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo.

Tabla 2 Características de los pacientes según presencia o ausencia de ECV prevalente en el momento de la inclusión. Los pacientes sin ECV prevalente se estratifican según el tiempo de evolución conocido de la DM con un punto de corte en 15 años

Variable	≤ 15 años	> 15 años	ECV	p entre grupos
Evolución DM (años)	6,84 (4,2)	22 (5,1)	12,3 (7,2)	< 0,001
Edad (años)	63,6 (9,6)	68,5 (7,3)	65,9 (8,6)	< 0,001
Sexo (% varones)	35,3	35,5	52	0,011
Tabaco (% activo)	10,6	11,8	15,6	0,003
HTA (%)	74,6	80,3	84,7	ns
Colesterol (mg/dl)	218 (41)	215 (36)	224 (41,3)	ns
Triglicéridos (mg/dl)	136 (92)	109 (59)	157 (108)	0,03
IMC (kg/m ²)	29,8 (4,7)	28,4 (4,8)	28,5 (4,5)	0,001
HbA1c (%)	7,7 (1,6)	8 (1,4)	7,8 (1,6)	ns
Tratamiento con insulina (%)	29,5	73,3	55,1	< 0,001
Tratamiento hipolipemiante inicial (%)	12,7	14,5	19,4	ns
FG (ml/min por 1,73 m ²)	68 (13,2)	64,4 (12,2)	65 (15,3)	0,049
EAU (%) Micro	17,7	28,9	33,7	< 0,001
EAU (%) Macro	3,5	5,3	12,2	
Retinopatía (%) Base	21,6	32,9	37,8	<0,001
Retinopatía (%) Proliferativa	3,2	28,9	15,3	

DM: diabetes mellitus; EAU: excreción de albúmina urinaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo.

Tabla 3 Tasas por cada 1.000 pacientes-año e incidencia acumulada (IA) en 10 años (%) para las variables de resultado primaria y secundarias según presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular (ECV) prevalente en el momento de la inclusión. Los pacientes sin ECV prevalente se estratifican según el tiempo de evolución conocido de la diabetes mellitus (DM)

Categoría	ECV s		ECt		ECs		ACVt		MCV	
	Tasa	IA	Tasa	IA	Tasa	IA	Tasa	IA	Tasa	IA
No ECV prevalente (grupos 1 a 4)	20	18,13	14,08	13,13	9,76	9,30	13,75	12,85	10,16	9,67
≤ 5 años (grupo 1)	14,06	13,12	10,26	9,75	7,89	7,59	8,71	8,34	9,70	9,24
6-10 años (grupo 2)	18,33	16,75	12,30	11,57	10,45	9,92	10,01	9,52	9,37	8,94
11-15 años (grupo 3)	19,64	17,83	13,66	12,77	5,71	5,55	21,93	19,69	7,06	6,82
≤ 15 años (grupos 1-3)	16,81	15,47	11,73	11,06	8,38	8,04	11,83	11,16	9,04	8,64
> 15 años (grupo 4)	32,89	28,03	23,45	20,9	15,01	13,94	21,49	19,34	14,54	13,53
ECV prevalente (grupo 5)	53,46	41,41	50,39	39,6	37,29	31,12	25,64	22,62	26,29	23,12

ACVt: enfermedad cerebrovascular total (ACV fatal y no fatal + AIT); ECs: enfermedad coronaria severa (IAM no fatal + IAM fatal); ECt: enfermedad coronaria total (angor + IAM no fatal + IAM fatal); ECVs: enfermedad cardiovascular total severa (IAM fatal y no fatal + ACV fatal y no fatal + MS); MCV: mortalidad cardiovascular (IAM fatal + ACV fatal + ICC fatal + MS).

Tabla 4 Riesgo conferido por una evolución de la diabetes superior a 15 años en pacientes sin enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión en el estudio

Evolución diabetes > 15 años	HR	IC 95%	p
Univariante	1,96	1,23-3,14	0,005
Modelo 1	1,68	1,02-2,80	0,043
Modelo 2	1,40	0,78-2,51	0,26

Modelo 1: ajuste para edad, sexo, tabaquismo, presencia de hipertensión arterial, colesterol y triglicéridos, índice de masa corporal y HbA1c.

Modelo 2: como en el modelo 1 más excreción de albúmina urinaria, filtrado glomerular y presencia y grado de retinopatía.

Discusión

Mediante un seguimiento prospectivo de una cohorte de pacientes con DM2 hemos podido comprobar que los pacientes con ECV prevalente en el momento de la inclusión tenían el triple de riesgo de padecer episodios cardiovasculares severos que aquellos pacientes sin ECV prevalente. Una duración de la DM superior a los 15 años, aun en ausencia de ECV prevalente, también duplicaba el riesgo de aparición de estos episodios.

El tema de la consideración de la diabetes como un equivalente de riesgo coronario ha sido ampliamente debatido. En el clásico estudio de Haffner et al.⁹ los pacientes con DM2 (edad en torno a los 60 años y duración de la enfermedad de 8 años) sin IAM previo tenían un riesgo vascular similar al de pacientes sin DM pero que habían experimentado un IAM previo. Los pacientes con DM tenían unas tasas

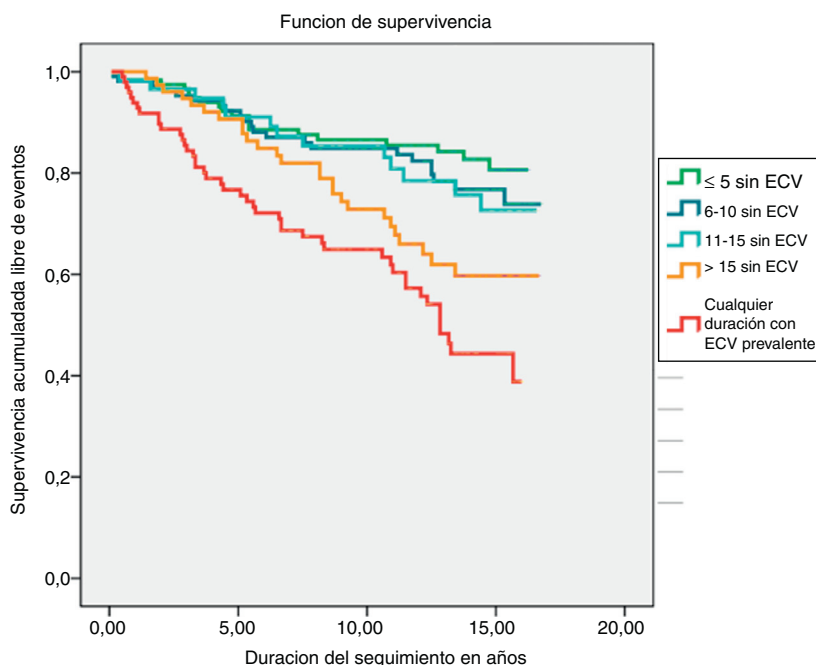


Figura 1 Probabilidad estimada mediante curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad cardiovascular (ECV) total severa (variable primaria de resultado) en dependencia de la presencia o ausencia de ECV prelevante en el momento de la inclusión. Los pacientes sin ECV prelevante se estratifican según el tiempo de evolución conocido de la diabetes mellitus. La tendencia lineal en el incremento de las tasas en los sucesivos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

de ECVs de 48/1.000 y de MCV de 25/1.000, mientras que las tasas respectivas para pacientes sin DM pero con IAM previo eran de 42/1.000 y 26/1.000; los pacientes con DM que además habían sufrido un IAM previo tenían un riesgo que podríamos considerar extremo, con tasas de episodios totales y fatales de 112/1.000 y 73/1.000, respectivamente. Un seguimiento a más largo plazo (18 años) de esta misma cohorte confirmó la necesidad de considerar la DM un equivalente coronario¹⁰. El análisis epidemiológico de ensayos clínicos recientes (ACCORD¹¹ y ADVANCE¹²) revela tasas más bajas de ECVs, ligeramente por encima de 20/1.000 pacientes-año.

Un reciente metaanálisis¹³ comparó específicamente el riesgo de EC en pacientes con DM2 sin IAM previo con el de pacientes con IAM previo sin DM. Se incluyeron 13 estudios, con más de 45.000 pacientes seguidos 13,4 años. El riesgo fue un 44% más bajo (OR=0,56; IC 95%: 0,53-0,60) en los pacientes con DM2, sugiriendo que en general la DM2 no puede considerarse un equivalente de riesgo coronario. Un estudio¹⁴ de las redes GEDAPS y REGICOR en nuestro país confirmó un riesgo de EC inferior en DM2 sin IAM previo que en sujetos con un IAM previo (HR=0,43; IC 95%: 0,36-0,51). Es de destacar que la tasa de incidencia de MCV en los pacientes con DM2 (4,4/1000) fue muy inferior a la descrita en el estudio de Haffner et al.⁹ de 25/1.000, a pesar de que la edad de los pacientes fue similar.

La justificación a tasas tan dispares puede estar en el perfil de pacientes incluidos³, en un descenso secular en el riesgo vascular de los pacientes debido a la consecución progresiva de objetivos terapéuticos cada vez más ambiciosos¹⁵ y a diferencias regionales en las tasas de episodios vasculares. En nuestro trabajo las tasas son similares a

las de ACCORD y ADVANCE, ensayos que incluyeron pacientes con un perfil similar en edad y tiempo de evolución de la enfermedad al de los nuestros, pero superiores a las descritas en la red GEDAPS, la cual incluyó pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad. Por ello consideramos que son las diferencias en las características y en el grado de control de los factores de riesgo vascular de los pacientes estudiados, y no las diferencias regionales, las que explican unas tasas de episodios tan diversas. Las tasas de MCV observadas en nuestros pacientes estuvieron dentro del rango del alto y muy alto riesgo vascular; incluso los pacientes con una duración de la DM inferior a 5 años tuvieron tasas que los aproximaron al muy alto riesgo vascular.

Debido a la elevada prevalencia de la DM en nuestro país¹⁶, estimada en el 13,8%, se hace necesario discriminar el riesgo vascular de los pacientes para decidir la intensidad del tratamiento de los factores de riesgo, especialmente lipídicos. La utilización de calculadoras de riesgo en población general da resultados variables¹⁷. En una revisión reciente se llegó a la conclusión de que, en pacientes con DM2, los modelos predictivos alcanzan una discriminación tan solo moderada, por lo que es difícil predecir la aparición de episodios vasculares¹⁸. Por todo ello nos parece acertada la decisión de utilizar una clasificación sencilla, como la propuesta por las guías europeas⁴, con consideración de los pacientes con DM en 2 categorías: alto y muy alto riesgo vascular.

Los resultados de nuestro trabajo demuestran que es útil tener en cuenta el tiempo de evolución de la DM2 en la estratificación del riesgo del paciente. En el *Framingham Heart Study*¹⁹ se demostró que había un incremento lineal en el riesgo de mortalidad coronaria a medida que se

alargaba la duración de la enfermedad mientras que en el *British Regional Heart Study*²⁰ hubo un incremento significativo de ECVs a partir de los 8 años de evolución de la DM. La exposición a la hiperglucemia crónica puede ser el nexo de unión entre duración de la enfermedad y riesgo macrovascular. De hecho, en nuestros pacientes la inclusión en los modelos de regresión de la presencia de complicaciones microangiopáticas atenuó notablemente el riesgo producido por la duración de la enfermedad, probablemente debido a la estrecha conexión entre tiempo de evolución de la DM y aparición de complicaciones microvasculares.

Las fortalezas de nuestro trabajo son, en primer lugar, el haber podido mantener un seguimiento durante más de 10 años de los pacientes, lo que permite una estimación fiable de las incidencias acumuladas de episodios durante este plazo de tiempo. En segundo lugar, el haber recogido distintos grupos de episodios para facilitar la interpretación de los valores absolutos, ya que las guías no son homogéneas en el tipo de episodios a considerar. Y en tercero, el haber podido completar el seguimiento sin pérdidas casi para el 99% de la cohorte, lo que incrementa notablemente la validez interna.

En cuanto a las debilidades a destacar, hay que señalar el limitado número de sujetos con un número reducido de episodios en algunas categorías, lo que hace más imprecisas las estimaciones. Por otro lado, se trata de pacientes con DM2 seleccionados en consultas externas hospitalarias, con una edad media de 65 años y un tiempo de evolución medio de la DM de más de 10 años, lo que limita la validez externa de los resultados; no obstante, la estratificación por tiempo de evolución de la DM facilita la extrapolación a pacientes con una enfermedad de más reciente aparición. Finalmente, no se dispuso de información sobre los valores de HbA1c durante el seguimiento, lo que no permitió realizar un análisis de la influencia del control glucémico sobre el riesgo de episodios vasculares con un análisis estadístico dependiente del tiempo.

En conclusión, en nuestro trabajo hemos demostrado que los pacientes con DM2 de nuestra cohorte alcanzan la categoría de muy alto riesgo vascular tanto por la presencia de ECV prevalente como por una duración de la enfermedad superior a 15 años. El resto de pacientes entrarían en la categoría de alto riesgo vascular. Consideramos útil tener en cuenta la duración conocida de la enfermedad a la hora de estratificar el riesgo vascular de los pacientes con DM2.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–22.
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829–41.
3. Barkoudah E, Skali H, Uno H, Solomon SD, Pfeffer MA. Mortality rates in trials of subjects with type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:8–15.
4. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
5. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56:686–95.
6. Gimeno-Orna JA, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM, Castro-Alonso FJ. Mortality in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus of Alcañiz area, Spain. *An Med Interna*. 2002;19:336–40.
7. Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Sánchez-Vañó R, Latre-Rebled B, Lou-Arnal LM, Molinero-Herguedas E. Diabetic retinopathy and mortality in type 2 diabetic patients. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:686–9.
8. World Health Organization Study Group on Diabetes Mellitus. Technical report series 727. Geneva: WHO; 1985.
9. Haffner M, Lehto S, Ronnema T, Pyorala 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;339:229–34.
10. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a coronary heart disease equivalent. *Diabetes Care*. 2005;28:2901–7.
11. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
12. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
13. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26:142–8.
14. Cano JF, Baena-Diez J, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients. *Diabetes Care*. 2010;33:2004–9.
15. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, et al. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006. *Diabetes Care*. 2012;35:1252–7.
16. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bete.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.

17. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement among cardiovascular disease risk calculators. *Circulation*. 2013;127:1948–56.
18. Van Dieren S, Beulens JWJ, Kengne AP, Peelen LM, Rutten GEH, Woodward M, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Heart*. 2012;98:360–9.
19. Fox CS, Sullivan L, d'Agostino RB, Wilson PWF. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Diabetes Care*. 2004;27:704–8.
20. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men. *Arch Intern Med*. 2011;171:404–10.