



Universidad
de Oviedo

JESSICA ARES BLANCO

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO ASTURIAS
18 AÑOS DESPUÉS:**

DATOS DE MORTALIDAD, EVOLUCIÓN DE
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y
DIFERENCIAS DE GÉNERO SEGÚN
ALTERACIONES DEL METABOLISMO
HIDROCARBONADO

DIRECTOR: ELÍAS DELGADO ÁLVAREZ
CODIRECTOR: EDELMIRO LUIS MENÉNDEZ TORRE

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
INVESTIGACIÓN EN MEDICINA CLÍNICA



El sabio sabe que ignora

(Confucio)

No basta con adquirir sabiduría, es preciso además saber usarla

(Cicerón)

No tengo talentos especiales, pero sí soy profundamente curioso

(Albert Einstein)

A mis padres, Gustavo y Luzdivina, que siempre me han apoyado moral y económicamente y han permitido que pueda llegar a alcanzar esta meta.



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: ESTUDIO ASTURIAS 18 AÑOS DESPUÉS: DATOS DE MORTALIDAD, EVOLUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIFERENCIAS DE GÉNERO SEGÚN ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO.	Inglés: <i>18 year-follow-up of Asturias Study cohort. Mortality data, evolution of cardiovascular risk factors and gender differences according to categories of impaired glucose metabolism</i>
2.- Autor	
3. Nombre: JESSICA ARES BLANCO	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: COMISIÓN DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO	

RESUMEN (en español)

El *Estudio Asturias* es un estudio de cohortes prospectivo realizado para evaluar prevalencia de diabetes tipo 2 (DM2) y otros factores de riesgo cardiovascular, cuyo marco es la población de Asturias (España). La primera fase se llevó a cabo en 1998-1999, con el objetivo de determinar la prevalencia de DM2 (tanto diagnosticada como no diagnosticada) en la población de Asturias. Se aplicó un procedimiento de muestreo por conglomerados bietápico. Los participantes fueron seleccionados al azar de la población general. Nuestra muestra final incluyó a 1.626 personas, de las que participaron 1.034 (tasa de respuesta del 63,6%). Aprovechando los datos obtenidos en esta fase inicial, nos propusimos en 2016 reevaluar a la población que había participado en este estudio 18 años antes, distribuidos en grupos según categorías de disglucemia, sexo o porcentaje de grasa corporal.

Tras analizar los datos de mortalidad en función de la clasificación de la persona dentro de estos grupos, hemos encontrado que **los individuos con diabetes (especialmente aquellos con diabetes diagnosticada) tienen un riesgo de mortalidad por todas las causas 1,7 veces mayor (2 en la población con diabetes conocida) que aquellos con normoglucemia** después de 18 años de seguimiento, tras ajuste multivariante. **Las mujeres con diabetes tienen un riesgo de mortalidad de origen cardiovascular más de tres veces superior respecto a las mujeres sin diabetes**, mientras que en hombres este riesgo supone un incremento de 1.5 veces.

Por otra parte, al valorar los datos medios de **control de factores de riesgo cardiovascular divididos por sexos** entre personas con DM2 y sin ella, vemos que existen diferencias significativas en cuanto al control tensional y el perfil lipídico. Así, las cifras medias de presión arterial sistólica, índice de masa corporal (IMC) y colesterol LDL en mujeres con DM2 frente a las normoglucémicas son mayores que en hombres con DM2 respecto a los normoglucémicos. Destaco también el mayor incremento en la prevalencia de dislipemia en 2016 en mujeres respecto a los varones. Pese a conocer su diagnóstico, las cifras medias de colesterol LDL son más elevadas que en varones, lo que podría ayudar a explicar la elevada mortalidad de origen cardiovascular que presentan.

Asimismo, calculamos el índice CUN-BAE (Clínica Universitaria de Navarra body adiposity estimator) en la población inicial y lo comparamos con el índice de masa corporal (IMC), para después relacionar ambos con los datos de

mortalidad obtenidos. Encontramos que **el incremento de grasa corporal determinado tanto por CUN-BAE como por IMC tras ajuste por factores de riesgo cardiovascular se relaciona directamente con el incremento de mortalidad total y específica en mujeres.**

Parece claro que **la diabetes es un factor de riesgo importante en mujeres dado que atenúa la protección cardiovascular que se asocia al sexo femenino en la población general.** Tanto las modificaciones del estilo de vida como la intensificación del tratamiento médico son cruciales para corregir estos factores de riesgo cardiovascular y así prevenir complicaciones en mujeres con diabetes y para reducir recurrencias en mujeres con enfermedad vascular. De esta manera, el hecho de que las mujeres tengan una mayor implicación, respecto a los hombres, en la planificación de tareas del hogar, doble carga de trabajo, subordinación en la toma de decisiones, mayor precariedad laboral y menor apoyo social para sus cuidados puede condicionar negativamente su alimentación y limitar sus posibilidades de realizar cualquier actividad física, favoreciendo así la obesidad y el riesgo de DM2.

Se necesitan realizar más estudios para entender los mecanismos involucrados y así diseñar estrategias de prevención más eficaces. En cuanto a los factores de riesgo estudiados, se ha podido observar un incremento en la prevalencia tanto de hipertensión arterial, como de diabetes y de alteraciones de los lípidos (tanto en hombres como en mujeres), y de obesidad.

RESUMEN (en Inglés)

The Asturias Study is a population-based prospective cohort study conducted to assess the prevalence of type 2 diabetes (T2D) and other cardiovascular risk factors, whose framework is the population of Asturias (Spain). The first phase was carried out in 1998-1999, with the aim to determine the prevalence of T2D (both diagnosed and undiagnosed) in the Asturias population. A two-stage, probability cluster sampling procedure was applied. Participants were randomly selected from the general population. Our final sample included 1,626 people, of which 1,034 participated (response rate of 63.6%). Taking advantage of the data obtained in this initial phase, we proposed in 2016 to reevaluate the population that had participated in this study 18 years earlier, distributed in groups according to categories of dysglycemia, sex or percentage of body fat.

After analyzing the mortality data according to the classification of the person within these groups, we have found that **individuals with diabetes (especially those with diagnosed diabetes) have a risk of mortality for all causes 1.7 times higher (2 in the population with known diabetes)** than those with normoglycaemia after 18 years of follow-up and multivariate adjustment. **Women with diabetes have a mortality risk of cardiovascular origin more than three times higher than women without diabetes**, while in men this risk is a 1.5-fold increase.

On the other hand, when evaluating the average data of cardiovascular risk factors divided by sex between people with and without T2D, we can see that there are significant differences in terms of blood pressure control and lipid profile. Thus, *the mean values of systolic blood pressure, body mass index (BMI) and LDL cholesterol in women with DM2 versus normoglycemic are higher than in men with T2D compared to normoglycemics.* I also highlight the greatest increase in the prevalence of dyslipidemia in 2016 in women compared to men. Despite knowing their diagnosis, the average LDL cholesterol figures are higher than in men, which could help explain the higher mortality of cardiovascular origin they present.

Diabetes is an important risk factor in women given that it attenuates the cardiovascular protection associated with the female sex in the general population. Both lifestyle modifications and the intensification of medical treatment are crucial to correct these cardiovascular risk factors and thus prevent complications in women with diabetes and to reduce recurrences in women with vascular disease. In this way, the fact that women have a greater involvement, with respect to men, in the planning of household tasks, double workload, subordination in decision making, greater

job insecurity and less social support for their care it can negatively condition their diet and limit their possibilities of doing any physical activity, thus favoring obesity and the risk of T2D.

4. SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
En Oviedo, a 21 de febrero de 2019

Contenidos

INTRODUCCIÓN 19

1.	DIABETES MELLITUS TIPO 2: INTRODUCCIÓN Y MAGNITUD DEL PROBLEMA.....	21
2.	DIABETES MELLITUS: CLASIFICACIÓN, DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO.....	23
1.1	Definición.....	23
1.2	Clasificación.....	23
2.3.	Diagnóstico.....	24
3.	PREDIABETES.....	27
4.	CRIBADO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y PREDIABETES.....	29
5.	FACTORES DE RIESGO DE LA DIABETES TIPO 2.....	29
6.	EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	30
6.1	La diabetes tipo 2 en el mundo.....	30
6.2.	La diabetes tipo 2 en España.....	34
7.	MORTALIDAD GLOBAL POR LA DIABETES.....	40
7.1.	Literatura al respecto.....	41
7.2	Gasto sanitario.....	45
8.	MORTALIDAD POR DM2 EN ESPAÑA.....	46
8.1.	Variación según regiones.....	48
9.	DIFERENCIAS DE GÉNERO EN DIABETES TIPO 2.....	50
9.1.	Complicaciones cardiovasculares y factores de riesgo.....	54
9.2.	Mortalidad y enfermedad cardiovascular.....	55
10.	MEDIDAS DE ESTIMACIÓN DE GRASA CORPORAL.....	57
11.	EVOLUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN COHORTES ESPAÑOLAS.....	59

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS 61

MATERIAL Y MÉTODOS 65

1.	ESTUDIO ASTURIAS ^{45,124}	67
2.	EXAMEN CLÍNICO.....	69
3.	CÁLCULO DE PARÁMETROS.....	71
3.1.	Análisis de laboratorio.....	71
3.2.	Cálculo de índices.....	72

4.	ESTUDIO DE MORTALIDAD.....	73
4.1.	Registro de mortalidad.....	73
4.2.	Análisis estadístico y método.....	74
5.	EVOLUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	77
5.1.	Diferencias en control de factores de riesgo cardiovascular según el género	77

RESULTADOS 79

1.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS INDIVIDUOS SEGÚN CATEGORÍAS DE DISGLUCEMIA.....	81
1.1.	Diferencias según el género	83
2.	ESTUDIO DE MORTALIDAD.....	86
2.1.	Muestra: registro de mortalidad	86
2.2.	Riesgo de mortalidad según categorías de disglucemia.....	87
2.3.	Causas de mortalidad, edad y diferencias de género.....	90
2.4.	Relación entre estimación de grasa corporal y mortalidad	97
3.	EVOLUCIÓN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	103
3.1.	Tras 6 años (2010-2016).....	103
3.2.	Tras 18 años (1998-2016)	105
3.3.	Grado de control de hipertensión arterial y dislipemia conocidas y comparación con la población sana.....	110
3.4.	Control de factores de riesgo cardiovascular en la población diabética en 2016	112

DISCUSIÓN..... 113

1.	ESTUDIO DE MORTALIDAD Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO.....	115
1.1.	Mortalidad por todas las causas.....	115
1.2.	Mortalidad específica.....	116
2.	DIFERENCIAS DE GÉNERO EN CUANTO A ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO Y MORTALIDAD	118
2.1.	Sexo, DM2 y factores de riesgo cardiovascular	119
3.	ESTIMACIÓN DE GRASA CORPORAL Y MORTALIDAD.....	122
4.	GRADO DE CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	124
4.1.	Tras 6 años (2010-2016).....	124
4.2.	Tras 18 años (1998-2016)	125

5. VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	128
CONCLUSIONES.....	129
AGRADECIMIENTOS.....	133
LISTA DE ABREVIATURAS.....	137
REFERENCIAS.....	141
ANEXOS.....	165

INTRODUCCIÓN

1. DIABETES MELLITUS TIPO 2: INTRODUCCIÓN Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por su elevada prevalencia, número de complicaciones asociadas y elevado coste económico, constituye una de las enfermedades crónicas con mayor repercusión para el individuo, los sistemas de salud y la sociedad en general.

La DM2 se asocia a un elevado riesgo cardiovascular. Las personas con DM2 triplican el riesgo de mortalidad cardiovascular y duplican el de mortalidad total comparándolo con las personas sin diabetes. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad en las personas con diabetes¹. Varios estudios han demostrado la eficacia del control metabólico para reducir las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía)²⁻⁴. Sin embargo, la eficacia para reducir las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, ictus aterotrombótico, arteriopatía periférica, etc.) no ha sido tan evidente hasta los estudios dirigidos a ese respecto requeridos para el desarrollo de nuevos fármacos en los últimos años⁵⁻⁷. Es más, en algunos estudios se describió que el tratamiento con determinados fármacos, o bien el intentar un control glucémico excesivamente estricto, podría asociarse a un incremento de eventos cardiovasculares⁸⁻¹⁰. En la pasada década este hecho ha provocado la retirada de algunos fármacos y la publicación de varias alertas. Por ello, desde 2008 la Food and Drug Administration (FDA) estableció la obligatoriedad de realizar ensayos clínicos específicos para demostrar la seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos previamente a su comercialización. En 2012, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una recomendación similar.

Además, conocemos que, en general, en medicina existen diferencias en cuanto al género que competen tanto a aspectos relacionados con la biología, sociología, etnicidad o cultura, que se corresponden con una diferencia en la respuesta de los cuidados sanitarios entre hombres y mujeres. En lo que respecta a la diabetes, resulta especialmente relevante que el riesgo cardiovascular en la mujer que la padece respecto a la que no, es más elevado que en el caso de los varones con diabetes frente a los que no la padecen. Inicialmente se atribuyó este hecho a un exceso de la presencia de

factores de riesgo cardiovascular en la mujer^{11,12}, pero posteriormente se ha visto que esta relación es mucho más compleja.

Hemos querido comprobar tanto que la diabetes confiere un riesgo elevado de mortalidad en la población general como que la mujer con esta patología tiene un riesgo cardiovascular especialmente elevado. Para ello, hemos estudiado a la población del Estudio Asturias, iniciado en 1998, de la que tenemos datos de mortalidad (y de sus causas) tras 18 años de seguimiento.

2. DIABETES MELLITUS: CLASIFICACIÓN, DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

1.1 Definición

Se define Diabetes Mellitus como un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia, provocada por defectos en la secreción y/o acción de la insulina. Como resultado a ello, la hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia a complicaciones a largo plazo tanto visuales, como renales, cardíacas y circulatorias y puede provocar un fallo de diferentes órganos¹³.

1.2 Clasificación

La actual clasificación de la diabetes se hace en base a criterios etiológicos. Existen cuatro tipos principales, que se exponen en la Tabla 1¹⁴.

Tabla 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

- 1. Diabetes mellitus tipo 1:** es debida a una destrucción de la célula beta pancreática y suele provocar una deficiencia absoluta de insulina.
 - a. Autoinmune
 - b. Idiopática
- 2. Diabetes mellitus tipo 2:** se produce por un defecto en la secreción de insulina en el contexto de una resistencia a la insulina.
- 3. Diabetes mellitus gestacional**
- 4. Otros tipos específicos de diabetes**
 - a. Defectos genéticos en la célula beta
 - b. Defectos genéticos en la acción de la insulina
 - c. Enfermedades del páncreas exocrino
 - d. Endocrinopatías
 - e. Inducidas por fármacos o productos químicos
 - f. Infecciones
 - g. Formas infrecuentes de diabetes autoinmune
 - h. Otros síndromes genéticos asociados con diabetes

La diabetes mellitus tipo 1 representa el 5-10% de todos los casos de diabetes, y está provocada por un defecto en la secreción de la insulina por las células β pancreáticas. Este déficit de secreción de insulina puede deberse a una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, como ocurre en la diabetes mellitus tipo 1 autoinmune, o bien tener una etiología desconocida como ocurre en la diabetes tipo 1 idiopática.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa el 90-95% de los casos de diabetes y aparece en sujetos con resistencia a la insulina y un grado variable de insulinopenia. La hiperglucemia se desarrolla lentamente, por lo que este tipo de diabetes puede permanecer sin diagnosticar durante varios años, dado que inicialmente no suele ser suficientemente grave como para que aparezcan síntomas.

Los otros tipos específicos de diabetes tienen una frecuencia mucho menor, comprendiendo tanto alteraciones genéticas como hiperglucemias secundarias al consumo de fármacos o a otras patologías.

Por otro lado, la diabetes gestacional se define como intolerancia hidrogenada que ocurre por primera vez o se descubre durante el embarazo. Su prevalencia oscila entre el 1 y el 14% dependiendo de la población de estudio y de la prueba diagnóstica utilizada.

2.3. Diagnóstico

En la tabla 2 se refleja la evolución histórica que han experimentado los criterios diagnósticos para definir diabetes mellitus a lo largo de estos años:

A finales de los 70, una publicación del "US National Diabetes Data Group" (National Diabetes Data Group 1979), seguida de un informe en de un organismo consultor de la OMS (WHO 1980) sentaron las bases de los criterios diagnósticos actuales.

En 1985 los criterios de la OMS fueron ligeramente modificados para coincidir con los de la NDDG (WHO 1985).

Durante varios años los criterios para diagnosticar diabetes permanecieron como glucemia en ayunas ≥ 140 mg/dl y/o glucemia 2 horas tras SOG ≥ 200 mg/dl.

A finales de los 90 informes de la ADA (ADA 1997) y posteriormente de la OMS (WHO 1999) recomendaron reducir el punto de corte de glucemia en ayunas para diagnosticar diabetes de 140 mg/dl a 126 mg/dl. Este nuevo punto de corte se eligió por tener una mayor equivalencia diagnóstica con el valor tras SOG ≥ 200 mg/dl que no fue modificado^{15,16}. Además, varios estudios indicaban riesgo incrementado de microangiopatía diabética con cifras de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl^{15,16}.

A diferencia de su informe análogo de la OMS, en el informe de la ADA de 1997, se desaconsejaba el uso rutinario de la SOG para diagnosticar diabetes por razones de inconveniencia, costes y menor reproductibilidad que la medición de la glucemia en ayunas (ADA 1997).

En posteriores informes (ADA 2003), ante nuevas evidencias indicando el valor adicional de detectar glucemia 2h tras SOG ≥ 200 mg/d o ITG en individuos con glucemia en ayunas < 126 mg/dl, se consideran ambas mediciones como test válidos para diagnosticar sus respectivos estadios de disglucemia, de manera análoga a las recomendaciones de la OMS.

Fuera del contexto de los estudios epidemiológicos, los individuos asintomáticos con test de glucemia en rango diabético, precisa al menos de un segundo análisis patológico adicional para confirmar el diagnóstico de diabetes mellitus (OMS 1999, ADA 2007).

En 2010, la ADA determinó que un valor de HbA1c $\geq 6,5\%$ era definitorio de diabetes. Esta recomendación se basó en datos recopilados en población adulta que mostraban la relación entre la HbA1c y el desarrollo de complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes. Muestro la evolución de los criterios diagnósticos en la Tabla 2.

En el presente trabajo, los criterios diagnósticos de la diabetes se basan en los propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹⁴. Cualquiera de dichos criterios es diagnóstico de diabetes, aunque en ausencia de síntomas sugestivos de hiperglucemia el diagnóstico se debe confirmar mediante la repetición del análisis:

- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia de aporte calórico durante al menos 8 horas.
- Síntomas de hiperglucemia y glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) \geq 6,5%. La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método estandarizado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizado y certificado por el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).
- Glucemia plasmática a las 2 horas \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) realizada con una carga de glucosa de 75 g.

Tanto la determinación de la HbA1c como la SOG se pueden emplear para el diagnóstico de la diabetes y para su cribado. Las ventajas de la HbA1c frente a la SOG es que no es preciso estar en ayunas, su determinación es más rápida y presenta mayor estabilidad preanalítica y menor variabilidad ante interurrencias como enfermedades agudas o estrés. Hay que conocer también las limitaciones de la HbA1c, como la obtención de valores erróneos en pacientes con hemoglobinopatías, anemia e insuficiencia renal y la presencia de posibles variaciones dependiendo de la etnia (valores más altos en afroamericanos)¹⁴.

Tabla 2: Evolución histórica de los valores diagnósticos para definir Diabetes Mellitus

		1979	1980	1985	1997	2003	2010
NDDG	Glucemia basal (mg/dL)	140					
	Glucemia 2h SOG (mg/dL)	200					
OMS	Glucemia basal (mg/dL)		144	140			
	Glucemia 2h SOG (mg/dL)		198	200			
ADA	Glucemia basal (mg/dL)				126	126	126
	Glucemia 2h SOG (mg/dL)					200	200
	Hemoglobina A1c (%)						6,5

3. PREDIABETES

El término prediabetes no se aplica a una entidad clínica, sino que indica un mayor riesgo de desarrollar diabetes en el futuro. Frecuentemente, esta categoría se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, dislipemia e hipertensión arterial. En el año 1997, la ADA propuso por primera vez este término para aquellos individuos que presentaban una glucemia basal alterada en ayunas (GBA) o intolerancia a la glucosa tras la realización de una SOG. Posteriormente, al añadir la determinación de la HbA1c como criterio diagnóstico de diabetes se introdujo también la categoría de prediabetes para pacientes con una HbA1c entre 5,7 y 6,4%. Existen también varios estudios que han demostrado un incremento del riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con valores entre 5,5 y 6% (9-25% a los 5 años) y todavía aún mayor entre 6 y 6,5% (25-50% a los 5 años)¹⁷. Actualmente la prediabetes se define como:

- Glucemia alterada en ayunas (GAA): glucemia plasmática en ayunas entre 100 mg/dL (5,6 mmol/L) y 125 mg/dL (6,9 mmol/L).
- Intolerancia a la glucosa (ITG): glucemia plasmática 2 horas después de SOG entre 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L).
- HbA1c entre 5,7 y 6,4%.

El National Diabetes Data Group (NDDG) introdujo la definición de ITG en 1979 para definir un estado de riesgo incrementado de progresión a diabetes que también podía revertirse a la normalidad¹⁸. Asimismo, esta categoría y su definición se incorporaron como clase clínica de disglucemia en la clasificación de la OMS de 1980¹⁹. Hace referencia a concentraciones de glucemia de entre 140 y 200 mg/dl dos horas después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) con 75 g de glucosa, cifras que están por encima de la normalidad, pero por debajo del límite para definir diabetes.

También en el año 1997, la ADA introdujo el concepto de glucemia basal alterada (GBA)²⁰ para definir el intervalo entre el límite superior para la glucemia basal normal y el límite inferior de la glucemia basal definitoria de diabetes, como categoría análoga a la ITG para la glucemia basal, y la definió como una concentración de glucemia en ayunas de entre 110 y 126 mg/dl. Esta nueva categoría fue también adoptada en el informe de la

OMS de 1998²¹. Nuevamente, en su informe de 2003, la ADA redujo el límite inferior para la GBA a 100 mg/dl, optimizando así su sensibilidad y especificidad para predecir la diabetes²². Esta decisión ha supuesto gran controversia, ya que supone un incremento de entre dos y cuatro veces la prevalencia de GBA²³, y, concretamente en España, supone triplicar este valor²⁴. Tanto el Grupo Europeo de Epidemiología de la Diabetes (European Diabetes Epidemiology Group, EDEG) –subgrupo de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (European Association for the Study of Diabetes, EASD)– como un grupo consultor de la Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF)/OMS han publicado recientemente informes recomendando no cambiar la definición de la GBA y mantener la original (entre 110 y 126 mg/dl) por lo que en estos momentos existen dos definiciones distintas para la GBA^{25,26}.

Desde 2010, la ADA incluye también la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) como criterio diagnóstico de alto riesgo de diabetes con un valor entre 5,7 y 6,4%²² (ver tabla 3)

Tabla 3. Criterios diagnósticos de glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa según la OMS y la ADA.

	Glucemia en ayunas[†] (mg/dl)	Glucemia 2h PTOG[‡] (mg/dl)	HbA1c (%)[*]
Criterios OMS 1998			
GBA	110-125	< 140	-
ITG	< 110	140-199	-
Criterios ADA 2009			
GBA	100-125	< 140	5,7-6,4
ITG	< 100	140-199	5,7-6,4

GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa.

[†]Ayunas: al menos 8 horas sin ingesta; [‡]PTGO: Prueba de tolerancia a la glucosa oral realizada con 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua; ^{*}la determinación de HbA1c debe ser realizada en un laboratorio utilizando un método NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) certificado y estandarizado al "Diabetes Control and Complication Trial".

4. CRIBADO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y PREDIABETES

En adultos asintomáticos

La DM tipo 2 puede ser asintomática durante años, por lo que muchos pacientes ya presentan complicaciones al diagnóstico. Este hecho, junto al beneficio demostrado del tratamiento en la reducción de las mismas, justifica la detección precoz de la enfermedad. La ADA recomienda el cribado de la diabetes en individuos mayores de 45 años, en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (DG) o de forma más precoz si existen factores de riesgo asociados para la diabetes.

5. FACTORES DE RIESGO DE LA DIABETES TIPO 2

La etiología de la DM tipo 2 es multifactorial. Numerosos estudios han confirmado que la obesidad y los estados prediabéticos, como la glucemia basal alterada (GBA) o la tolerancia alterada a la glucosa (TAG) son dos de los más importantes factores de riesgo de DM2.

El sedentarismo, los hábitos alimentarios, varios micronutrientes y diferentes alimentos, la diabetes gestacional, el peso al nacer en relación con la edad gestacional y la lactancia materna son otros factores que se han asociado con el riesgo de diabetes²⁷²⁸. Conocer los factores de riesgo de DM2, especialmente, los modificables, es muy importante para el desarrollo de las estrategias de prevención primaria de la DM tipo 2.

En nuestro país, en el estudio di@bet.es, los principales factores asociados a la diabetes fueron obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia e hipo-HDL, y menos nivel educativo, ajustando por las posibles variables de confusión²⁹.

6. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Los datos de numerosos estudios coinciden en el continuo crecimiento de sus tasas de incidencia y prevalencia en todo el mundo, con unos costes humanos, sociales y económicos inaceptables. De hecho, la diabetes se ha convertido en una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, ceguera, amputaciones no traumáticas de miembros inferiores, insuficiencia renal y muerte en todo el planeta. La diabetes es un importante reto para la salud pública de todos los países. Conocer su epidemiología es de gran importancia tanto para determinar el estado de salud de la población como para la planificación de los recursos destinados a su atención, diagnóstico precoz y prevención. Aunque alguno de los datos epidemiológicos que presento en este apartado hacen referencia al global de las cifras de diabetes en el adulto (> 18 años), se asume que la mayor parte de esta carga (>90% de los casos) se deben a DM2.

6.1 La diabetes tipo 2 en el mundo

La prevalencia de la diabetes en el mundo es enorme. Los cálculos más recientes de la IDF indican que el 8,8% de los adultos (425 millones de personas tienen diabetes, y si siguen las tendencias actuales, el número de personas con la enfermedad se incrementará a más de 629 millones en menos de 25 años)³⁰. Esto equivale, aproximadamente, a tres nuevos casos cada 10 segundos, es decir, casi 10 millones al año. Por otra parte, se estima que la mayoría de las personas con diabetes tiene entre 65 y 99 años, y que el 80% de ellas vive en países de ingresos medios y bajos. En estos países, la epidemia se está acelerando a un ritmo alarmante y podría tener consecuencias especialmente devastadoras.

Los países con más personas con diabetes en el mundo China (114,4 millones), India (72,9 millones) y EEUU (30,2 millones). Por regiones, la zona con mayor número de casos de diabetes es el pacífico occidental (159 millones) seguido del sudeste asiático (82 millones). Aunque la población con diabetes de África es actualmente la más pequeña de todas las regiones (16 millones), el incremento previsto en esta zona para los próximos años es el mayor y, si las predicciones se cumplen, en el año 2045, su tasa de diabetes se

habrá duplicado. Es un ejemplo más de cómo la diabetes ha dejado de ser considerada un problema de las sociedades desarrolladas para convertirse en un problema global. Europa cuenta con 58 millones de individuos afectados. Las proyecciones estiman un incremento del número de afectados en todas las regiones (Tabla 4).

Tabla 4. Estimación del número de personas con diabetes según IDF

País	Estimación nº personas con diabetes 2045 (millones)
India	134,3
China	119,8
Estados Unidos de América	35,6
México	21,8
Brasil	20,3
Egipto	16,7
Indonesia	16,7
Pakistán	16,1
Bangladesh	13,7
Federación Rusa	11,2

En el espectacular incremento de diabetes en las últimas décadas pueden estar influyendo varios factores:

- Envejecimiento de la población: en la mayoría de los países, el aumento de la esperanza de vida y la disminución de la natalidad están provocando un progresivo envejecimiento de la población. Como uno de los factores más determinantes en la prevalencia de diabetes es la edad, el incremento en el número de individuos en tramos de edad avanzada incrementa globalmente la prevalencia de la diabetes.
- Desarrollo económico: se prevé que el mayor incremento en prevalencia se produzca en las regiones en donde la economía está pasando de un nivel de ingresos bajos a otro de ingresos medios.

- Aumento de la urbanización: Aunque hay muchos factores que influyen sobre el desarrollo de diabetes tipo 2, es evidente que los más influyentes son las conductas que con frecuencia van asociados a la urbanización y el estilo de vida moderno. Entre ellos se incluye el consumo de alimentos poco saludables y un estilo de vida inactivo con un comportamiento sedentario.
- Descenso de mortalidad en personas con diabetes. La implementación progresiva de terapias intensivas para la DM2 y sus factores de riesgo asociados han conseguido un descenso de la mortalidad y aumentado la esperanza de vida en personas con diabetes y, por tanto, un incremento en el número total de individuos afectados, al menos, en países desarrollados.
- Aumento en la incidencia de diabetes. Otro posible factor implicado sería el verdadero aumento de la incidencia de la diabetes o la incidencia a una edad más temprana. En EEUU, de acuerdo con los datos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)³¹, la incidencia de diabetes diagnosticada se ha ido elevando progresivamente desde 1980 hasta 2017. En adultos de 45-65 años y entre 65 y 79 años, el incremento en la incidencia se produjo fundamentalmente desde principios de los años 90 hasta 2002, con escaso cambio desde 2002 hasta 2013. En el grupo de edad de 18-45 años, el incremento se produjo en la década de los 90 hasta 2005 (CDC) (Fig 1.2). Sin embargo, según esta misma fuente, la edad al diagnóstico de la diabetes ha permanecido estable desde 1997 hasta 2012. Estos datos nos permiten evaluar únicamente la proporción de diabetes diagnosticada o conocida, por lo que existe la posibilidad de que este aumento en la incidencia esté mediado por un incremento en el cociente diabetes conocida/ignorada. Sin embargo, existen estudios poblacionales (más escasos) en los que se han comparado las tendencias en la incidencia de diabetes global (conocida + ignorada) en una misma población en distintos períodos de tiempo que apuntan a un verdadero incremento en la incidencia. De tal manera, en el *San Antonio Heart Study* también realizado en EEUU, se estudiaron 2 cohortes, seguidas desde 1979 hasta 1988, y desde 1987 a 1996, con pruebas de SOG para investigar la tendencia en la incidencia de DM. Los resultados indicaron que entre 1987 y 1996, la incidencia de la DM se triplicó³².

- La DM tipo 2 es una enfermedad poligénica. Varios estudios sugieren que el incremento de prevalencia e incidencia de diabetes es la consecuencia de la interacción entre la biología (genética) y los cambios en estilos de vida y los hábitos de salud, que conlleva el desarrollo de la sociedad actual. Aunque este es el marco general, hay grandes diferencias tanto en el genoma de las diferentes poblaciones como, sobre todo, en los estilos de vida y cuidado de la salud.

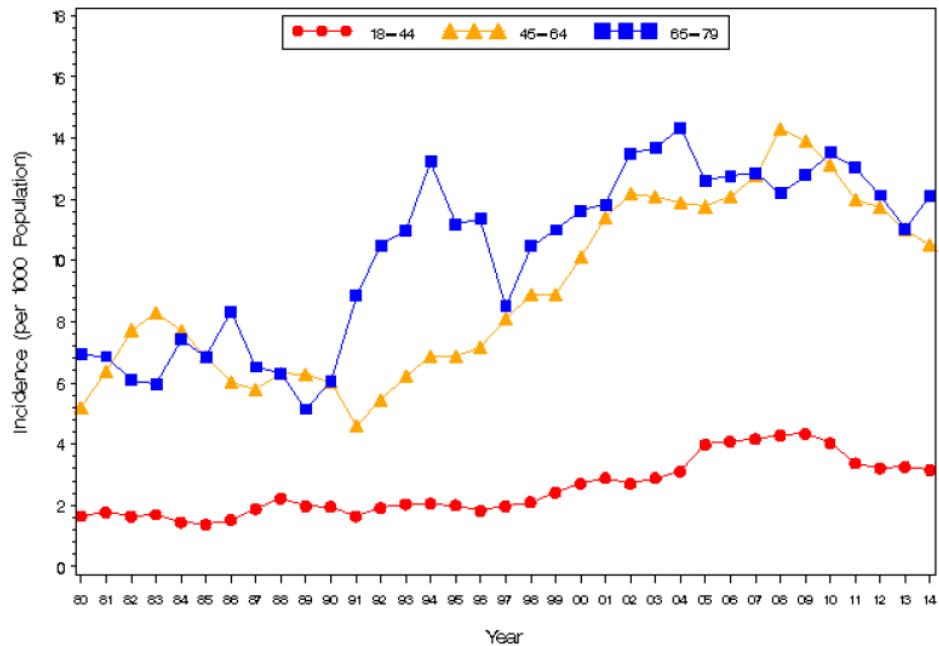


Fig 1. Incidencia de diabetes diagnosticada en EEUU por 1000 habitantes por grupos de edad (1980-2014). Centers for Disease Control and Prevention.

Diabetes mellitus no diagnosticada

Uno de los datos más preocupantes sobre la epidemiología de la DM2 es la proporción de diabetes no diagnosticada o desconocida. La FID estima que, a nivel mundial, unos 175 millones de personas o cerca de la mitad de todas las personas con diabetes no están diagnosticadas y por tanto estarán expuestas a las complicaciones de la diabetes en los próximos años sin ser conscientes de ello³³.

Existe una gran variación en la proporción de diabetes no diagnosticada en las diferentes regiones, llegando al 90% en África y al 25% en algunos países de rentas medias y altas, pero es destacable que incluso en sociedades muy desarrolladas no se ha logrado un

diagnóstico precoz efectivo de la enfermedad. Esto se debe a factores inherentes a la propia enfermedad, que permanece asintomática incluso durante años, siendo sólo posible el diagnóstico durante esta fase preclínica mediante cribados o por casualidad. Por otra parte, no existen estrategias efectivas de cribado de la enfermedad en la mayoría de los países.

6.2. La diabetes tipo 2 en España

6.2.1. Prevalencia

Conocer la prevalencia de la diabetes es de gran importancia tanto para determinar el estado de salud de una población como para la planificación de los recursos sanitarios destinados a su atención y posible prevención. Aunque como aproximación a la prevalencia de la diabetes se han usado encuestas, registros médicos o estimaciones basadas en el consumo de fármacos, estos métodos subestiman la verdadera dimensión del problema al incluir sólo los casos de diabetes conocida. Mucho más reales son las estimaciones basadas en estudios de campo que practican SOG a muestras seleccionadas de la población general.

En España son múltiples los estudios con base poblacional que aportan datos sobre la prevalencia de diabetes total (conocida e ignorada) e ITG (tabla 5)³⁴.

Tabla 5. Estudios de prevalencia de DM2 en España³⁴.

Estudio	Edad (años)	n	DM2 (%)	ITG (%)	Criterio
León, 1992 ³⁵	> 18	572	5,6	10,3	OMS 85
Lejona ³⁶	> 30	862	6,4	10,4	OMS 85
Cerdaña, 1994 ³⁷	>6	492	5,5	-	OMS 85
Galicia, 1995 ³⁸	40-69	1275	7,5	-	OMS 85
Aragón, 1997 ³⁹	10-74	935	7,1	9,2	OMS 85
Cataluña, 1999 ⁴⁰	30-89	3839	10,3	11,9	OMS 85
Albacete, 2000 ⁴¹	>18	1263	9,8	-	OMS 98
Guía, 2001 ⁴²	>30	691	18,7	17,1	OMS 85
SIRS, 2001 ⁴³	34 - 69	2949	10,2	9,4	OMS 98
Pizarra, 2002 ⁴⁴	18 - 65	1226	14,7	11,5	OMS 98
Asturias, 2003 ⁴⁵	30-75	1034	11,3	13,2	OMS 98
Yecla, 2004 ⁴⁶	>30	286	12,6	13,2	OMS 98
Girona, 2004 ⁴⁷	25-74	1748	13,0	-	ADA 97
Telde, 2006 ⁴⁸	30-82	1030	13,2	11,4	OMS 98
Valencia, 2006 ⁴⁹	18-88	668	14,8	11,8	OMS 98
Sevilla, 2006 ⁵⁰	>18	537	10,2	7,4	OMS 98
Estudio di@bet.es, 2012 ²⁹	>18	5554	13,8	9,2	OMS 98

ADA: American Diabetes Association; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ITG: intolerancia a la glucosa; OMS: Organización Mundial de la Salud; SIRS: Spanish Insulin Resistance Study.

6.2.2. Estudios prospectivos e incidencia de diabetes

En España, los datos de incidencia de DM 2 disponibles son por el momento escasos y parciales: en Lejona (Euskadi) se hizo un estudio de prevalencia en 1985 y se reevaluó 10 años más tarde a la misma población, realizando nuevamente SOG (criterios OMS 85). La incidencia de diabetes fue de 8,2 casos por 1.000 habitantes-año⁵¹. El estudio Asturias incluyó a 700 sujetos con una media de seguimiento de 6,3 años. La incidencia de DM2 encontrada fue 10,8 casos por 1000 habitantes-año⁵². En 2008 finalizaron las reevaluaciones de los estudios Pizarra y Asturias. En el estudio Pizarra (Málaga), tras 6 años de seguimiento se estudiaron 714 sujetos sin diabetes inicial. En ambos estudios se realizó SOG con obtención de glucemia basal y a las 2h (criterios de la OMS 99). La incidencia fue de 19 casos por 1000 habitantes-año, muy superior a la del estudio Asturias⁴⁴. Un posible motivo de la aparente disparidad en los resultados de estos dos estudios, prácticamente coetáneos, sería la mayor prevalencia e incidencia de obesidad en la población de Pizarra. La ganancia de peso media durante el seguimiento de la cohorte global de Pizarra fue de 3 kg, pasando la prevalencia de obesidad del 27,5 al 35%. La ganancia de peso media en la cohorte de Asturias fue de 1,76 kg, con un incremento en la prevalencia de obesidad de 25,4 a 27,9%.

En 2013 se publicaron los datos de incidencia de la diabetes procedentes de la cohorte EPIC, formada por donantes voluntarios de varias localidades españolas seguidos durante 12 años⁵³. Las tasas ajustadas variaron entre 4,2 y 7,2 casos/1000 personas-año en hombres y 3,5 y 4,3 casos/1000 personas-año en mujeres, siendo la obesidad abdominal uno de los principales factores de riesgo hallados. Estas menores tasas de incidencia respecto a los estudios de base poblacional pueden deberse a la forma de selección de la muestra, ya que en el EPIC está compuesta de voluntarios sanos (donantes de sangre y trabajadores) y en los estudios Asturias y Pizarra, el muestreo se hizo en la población general, no necesariamente sana.

El análisis de los datos obtenidos en la encuesta nacional de salud pública indica una tendencia al aumento de prevalencia de la diabetes concordante con los estudios epidemiológicos. La contribución del envejecimiento de la población a este aumento de la prevalencia se calcula en un 12-31% en el período de 2001 a 2012, lo que indica que la mayor parte del aumento de la prevalencia se debe a factores diferentes a la composición por edades de la población⁵⁴

Del análisis de estos datos se desprende que la prevalencia de DM2 entre el 6 y el 10% establecida en España hasta hace unos años⁵⁵ estaba basada en estudios antiguos. Si analizamos los últimos estudios realizados podemos estimar que la prevalencia actual de DM2 en España está entre el 10 y el 15% (figura 1)³⁴²⁹.

6.2.3. Estudio di@bet.es

El estudio di@bet.es responde a la necesidad de actualizar los datos referentes a la epidemiología de la diabetes y otros factores de riesgo cardio-metabólicos en España. Por esto, se desarrolló un gran estudio nacional de epidemiología en la diabetes mellitus y de los factores de riesgo cardiovascular asociados, como obesidad o hipertensión arterial, entre otros, y sobre hábitos de salud.

El estudio se diseñó en el grupo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes (SED) y se llevó a cabo desde el Centro de Investigación biomédica en red de diabetes y enfermedades metabólicas asociadas (CIBERDEM), el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), en colaboración con la Sociedad Española de Diabetes (SED) y la Federación Española de Diabetes (FED). El estudio di@bet.es forma parte de la Estrategia Nacional de Diabetes.

Gracias al estudio di@bet.es disponemos por primera vez de datos sobre la prevalencia de diabetes y prediabetes en España ²⁹. Según los criterios diagnósticos de la OMS de 1999⁵⁶, la prevalencia de DM en España ajustada a la estructura de edad y sexo de la población española fue del 13,8%, pudiendo estimarse que existen más de 5 millones de personas con diabetes en nuestro país. Casi la mitad de éstos (6%) no sabía que padecía la enfermedad (más de 2 millones de personas en España).

Adicionalmente, un 3.4% de personas tenían glucemia basal alterada (GBA) aislada, un 9.2%, intolerancia a la glucosa (ITG) aislada y un 2.2%, GBA e ITG combinadas. En total se puede estimar que un 14.8% de la población española tiene prediabetes (tabla 6).

Tabla 6. Prevalencia de diabetes en España

	Prevalencia %	IC 95%	Nº estimado de personas afectadas en España
Diabetes total	13,8	12,8-14,7	5.320.402
DM diagnosticada	7,8	7,0-8,6	3.007.184
DM no diagnosticada	6,0	5,4-6,7	2.313.218
GBA	3,4	2,9-4,0	1.306.121
ITG	9,2	8,2-10,2	3.534.210
GBA+ITG	2,2	1,7-2,7	821.760

Varios factores han podido influir en el aumento de la DM2 en España, entre ellos destacan:

a) El cambio de los criterios diagnósticos de DM2: en el informe de la OMS de 1998 se decidió reducir el punto de corte de la glucemia en ayunas para diagnosticar diabetes de 140 a 126 mg/dl²¹. Varios estudios han valorado el impacto que ha tenido la aplicación de estos nuevos criterios en la prevalencia de la diabetes en España, y han observado incrementos entre el 1,4 y el 3,5% ^{41,57,58}

b) El envejecimiento de la población: al igual que en otros países desarrollados, en los últimos años tanto el aumento en la esperanza de vida como la disminución de la natalidad están motivando un progresivo envejecimiento de la población española. Como uno de los factores más determinantes en la prevalencia de la diabetes es la edad, el incremento en el número de individuos en tramos de edad avanzada conduce a un aumento general de la prevalencia de diabetes.

c) El descenso de la mortalidad de los sujetos con diabetes: la implementación progresiva de terapias intensivas para la DM2 y sus factores de riesgo puede haber llevado a un descenso de la mortalidad y una mayor esperanza de vida de las personas con diabetes y, por lo tanto, a un incremento en el número total de individuos afectados.

d) El aumento de la incidencia de diabetes: aunque no existen estudios en España que evalúen los cambios en la incidencia de diabetes en una misma población durante distintos períodos, sí tenemos información de otros países que muestran un incremento de la prevalencia de diabetes en los últimos años. Por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia de diabetes diagnosticada en adultos entre 18 y 75 años ajustada por edad se incrementó un 43%, pasando de 4,7 casos cada 1.000 personas-año en 1997 a 8,5 casos por 1.000 personas-año en 2008. Desde 2008, la incidencia ha disminuido significativamente desde 8,5 a 6,6 por 1.000 ³¹.

7. MORTALIDAD GLOBAL POR LA DIABETES

Aproximadamente, 4,0 (3,2 a 5,0) millones de personas de entre 20 y 79 años fallecieron por diabetes en 2017³⁰, lo que equivale a un fallecimiento cada ocho segundos. La diabetes ha sido responsable del 10,7% de la mortalidad mundial por cualquier causa en personas de este grupo de edad. Esta cifra supera la suma de fallecimientos por las principales enfermedades infecciosas (1,1 millones de muertes por VIH/SIDA, 1,8 millones por tuberculosis y 0,4 millones por malaria en 2015). Alrededor del 46,1% de las muertes por diabetes en el grupo de 20 a 79 años han afectado a personas menores de 60 años. Sin embargo, la estimación de la mortalidad es de un millón menos que en 2015, probablemente debido que ha disminuido en todo el mundo el cálculo de mortalidad por cualquier causa.

Actualmente, tan sólo la región de América del Sur y Central tiene una tasa de mortalidad creciente.

La carga global de la diabetes ha aumentado de forma drástica en las últimas dos décadas y se espera que afecte a más de 600 millones de adultos en 2045³⁰, siendo en su mayor parte DM2. El infarto agudo de miocardio es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes^{59,60}. Aunque conocemos que hay factores que reducen el riesgo de infarto de miocardio⁶¹, como el uso de hipolipemiantes y antihipertensivos así como la mejoría del control glucémico a lo largo del tiempo¹³, tras la correspondiente corrección por los mismos persiste exceso de riesgo de mortalidad en diabetes tipo 2⁶². Aunque la diabetes tipo 2 se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, sólo algunos países han sido capaces de evaluar la disminución del exceso de riesgo de mortalidad de personas con diabetes frente a aquellas que no la padecen o frente a la población general^{63,64,73,65-72}. Las tasas de mortalidad derivadas de las fuentes de salud oficiales son de uso limitado, sobre todo porque la codificación de la causa precipitante de la muerte no siempre es veraz, por lo que resta validez al estudio^{68,74}. Los registros de diabetes o seguimientos de encuestas nacionales de salud aplicando criterios diagnósticos válidos suponen una fuente de información más fiable. Sin embargo, los registros se suelen limitar a diabetes ya conocida y pueden llevarse a cabo de forma eficiente sólo en países con una sólida infraestructura de gestión de datos, incluyendo

opciones para relacionar datos ^{63,66,70}. Los estudios poblacionales de cohortes abren la perspectiva para estimar mortalidad tanto en diabetes conocida como ignorada, pero tienen también otros inconvenientes metodológicos, como sesgo de selección, pequeño tamaño muestral, o limitación a subgrupos específicos de población.

El mayor número de muertes por diabetes se produjo en los países con el mayor número de personas con la enfermedad: China, India y EEUU. En la región de Europa del Atlas de la International Diabetes Federation (IDF), una de cada 10 muertes de adultos puede atribuirse a la diabetes (619.000 en 2013). La mayoría (90%) de estas muertes se produjeron en personas mayores de 50 años, lo que refleja en parte la distribución por edades de la población, pero también puede estar relacionado con la mejoría de tasas de supervivencia debido a la mayor sensibilidad de los sistemas de salud.

Tanto en Europa como en Norteamérica se está observando una disminución de la mortalidad debida a la diabetes²⁷, aunque la presencia de diabetes sigue reduciendo la esperanza de vida de 6 a 8 años en personas diagnosticadas a los 50 años. Existe una relación inversa entre la mortalidad debida a diabetes y el status socioeconómico. La mayor parte (>50%) de la mortalidad por diabetes es secundaria a la mortalidad cardiovascular.

7.1. Literatura al respecto

En el año 2011 ⁶⁰, se publicó en NEJM un metaanálisis de 97 estudios prospectivos en el que se incluyeron 820.900 personas (edad media 55 años), con una prevalencia de diabetes del 6%. En este metaanálisis se describió que la diabetes se asociaba estrechamente con un incremento del riesgo de mortalidad; así, se encontró que el riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa fue de 1.80 (intervalo de confianza IC 95%], 1,71 a 1,90) , 1,25 (IC 95%, 1,19 a 1,31) para cáncer, 2,32 (IC 95% , 2,11 a 2,56) para mortalidad de causa cardiovascular, y 1,73 (95% IC, 1,62 a 1.85) por otras causas. Una glucemia en ayunas mayor de 100 mg/dL se asoció positivamente con incremento de mortalidad en todas las categorías descritas.

Las tasas de mortalidad en individuos con diabetes respecto a los que no la padecían fueron:

- Hombres: 20 vs 12 /1000 personas-año de seguimiento
 - o Mortalidad Cardiovascular: 13 vs 5 /1000 personas-año
 - o Mortalidad por cáncer: 7 vs 4 / 1000 personas-año
- Mujeres: 23 vs 7 / 1000 personas-año
 - o Mortalidad cardiovascular: 11 vs 2/ 1000 personas-año
 - o Mortalidad por cáncer: 4 vs 3 personas-año

El estudio publicado en 2015 por Tancredi et al.⁶³ es un estudio sueco en el que se seleccionaron 435369 personas con diabetes tipo 2 del Registro nacional de personas con diabetes. Se seleccionaron 5 controles de forma aleatoria por cada caso, pareados por edad, sexo y procedencia, y se les siguió por 4,7 años de media. La edad media de ambos grupos fue de 65 años. 77.117 personas fallecieron en el grupo de diabetes (17,7%), mientras que en el grupo control, el porcentaje fue del 14,5% (306.097 de 2.117.483 controles) (HR ajustado, 1,15; 95% IC 1,14-1,16). La tasa de mortalidad cardiovascular fue 7.9% en pacientes vs 6,1% en controles (HR ajustado, 1,14 IC 95% 1,13-1,15). El exceso de riesgo de mortalidad por cualquier causa y cardiovascular se incrementó según menor edad, peor control glucémico, y mayor severidad de complicaciones renales. Comparados con controles, el HR para mortalidad por cualquier causa entre los pacientes menores de 55 años que tenían una HbA1c de 6,9% o menor fue de 1,92 (IC 95% 1,75-2,11); el HR correspondiente para pacientes iguales o mayores de 75 años fue de 0,95 (95% IC 0,94-0,96). Así, se demuestra que la mortalidad entre personas con diabetes tipo 2, comparada con la población general, varía de forma clara, desde excesos de riesgo en grandes grupos de pacientes a bajos riesgos dependiendo de la edad, control glucémico y complicaciones renales.

En 2017, Rockl et al.⁶⁷ publicaron un estudio similar, iniciado en 1998 Alemania a través de su encuesta de salud, que incluyó un seguimiento a 12 años de una población representativa de 18-79 años. Se calcularon tasas de mortalidad ajustadas por edad y sexo según personas con DM2 diagnosticada (330), diabetes no diagnosticada (diagnóstico por HbA1c $\geq 6,5\%$, 245), y 5.975 sin DM2. Se estimaron tasas de mortalidad comparando personas con DM2 vs sin ella. De los 75.994 personas-año de seguimiento, 73 personas con DM no diagnosticada, 103 con DM diagnosticada y 425 personas sin diabetes fallecieron. La tasa de mortalidad fue significativamente mayor en los grupos de edad más jóvenes, excepto para subanálisis limitados a mujeres o a DM 2 diagnosticada. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad y sexo en personas con 45 años o más fueron 1,96 (1,41 a 2,71) para diabetes no diagnosticada, 1,68 (1,26 to 2,23) para diagnosticada, y 1,82 (1,45 a 2,28) para diabetes total (diagnosticada y no diagnosticada).

Otro estudio importante que quiero destacar fue el publicado por Bragg y cols.⁷⁶ en 2017. Se trata de un estudio de cohortes prospectivo realizado en China. Se incluyó a 512.869 adultos (media de edad 52 años), a los que se evaluó el estado del metabolismo hidrocarbonado, y se les siguió durante 9,5 años. 5,9% presentaron diabetes (3,1% previamente diagnosticados y 2,8 detectados por screening). Durante el seguimiento (3.64 millones de personas-año), fallecieron el 4,8%, de los que el 13,6% padecían diabetes. La diabetes se asoció con incremento de:

- Mortalidad por todas las causas (riesgo relativo RR ajustado 2.95%, IC 1.93-2.08), con resultados consistentes en áreas rurales y urbanas, pero mortalidad significativamente más elevada en áreas rurales.
- Mortalidad específica, incluyendo muerte por:
 - o Enfermedad renal crónica (RR ajustado 13,1%, IC 95% 10.45-16.42)
 - o Cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad hepática crónica, infecciones y cáncer (p <0.005 para cada uno).

Recientemente, un estudio capitaneado por Gregg⁷³ se ha publicado en la revista Lancet y versa acerca de la tendencia de reducción de mortalidad atribuible a la diabetes en los Estados Unidos con el paso del tiempo (entre 1998 y 2015). Se basa en un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyen a 677.000 adultos con o sin diabetes mediante evaluación de los datos del Registro de Mortalidad Nacional entre los años 1998 y 2015. El 7,4% tenían diagnóstico previo de diabetes. Los datos obtenidos al comparar el cambio medio a 10 años en mortalidad fueron:

- Mortalidad por todas las causas: -20,1% vs -10,7% ($p < 0,0001$)
- Mortalidad de origen cardiovascular: -31,9% vs -25,5% ($p = 0,0214$)
- Mortalidad por cáncer -15,7% vs -11,8% (no significativo)
- Mortalidad por otras causas -8,2 vs +8,3% ($p < 0,0001$)

Entre aquellas personas con diabetes, la magnitud del descenso de la mortalidad por todas las causas fue significativamente mayor en varones comparado con mujeres en adultos de 65 a 74 años de edad comparado con aquellos de 20 a 44 años.

Comparado con adultos sin diabetes, aquellos con diabetes mostraron, en la mayor parte de tramos de edad, un incremento significativo de riesgo de mortalidad asociada con sepsis, nefritis, enfermedad hepática crónica, patología cardíaca y enfermedad cerebrovascular.

7.2 Gasto sanitario

Los costes directos asociados al tratamiento de la diabetes y sus complicaciones sumaron al menos 727.000 millones de USD (United States Dollars) en 2015, lo que supuso un 11% del total del presupuesto sanitario mundial ³⁰ y un incremento del 8% respecto al gasto calculado en 2013. El cálculo de los costes indirectos, igualan o rebasan los directos. Existe una importante disparidad en el gasto sanitario dedicado a la diabetes por países. En cuanto a las estimaciones a nivel nacional, y tras ajustar las diferencias según poder adquisitivo, se observó que los mayores gastos en diabetes proceden de los Estados Unidos, con 348.000 millones de ID (International Dollars), seguidos de China y Alemania, con 110.000 millones y 42.000 millones de ID, respectivamente. En el otro extremo, el sudeste asiático y África dedican menos del 1% de su gasto sanitario a la enfermedad. Como promedio, el gasto sanitario estimado debido a la diabetes fue de 5.621 USD (5.305 ID) por persona con diabetes en los países de ingresos altos, y 356 USD (545 ID) en los países de ingresos medios y bajos.

8. MORTALIDAD POR DM2 EN ESPAÑA

Probablemente el primer estudio realizado en España que aborda el tema clínicamente es el realizado en un centro de salud en Barcelona (2001) en una muestra de 120 pacientes con diabetes fallecidos, donde se observa que el 47.4% murió de una causa cardiovascular y el 25.8% de una neoplasia. Se compara la causa clínica de la muerte con la que consta en el Registro Civil y que sirve para establecer las estadísticas oficiales. Sólo coinciden en un 61.7%, y sólo en el caso del cáncer la concordancia es buena (kappa de 0.84). Así, se cuestiona la validez de las estadísticas oficiales basadas en registros no clínicos ⁷⁷.

En 2004 se publicó el *Estudio Alcañiz* ⁷⁸, un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron 463 pacientes con DM2 (1994-1998 hasta defunción o 2001, seguimiento medio 5 años). Se calcularon las tasas de mortalidad global y por sexos. La tasa de mortalidad para el grupo total fue de 21,75 por mil (31,4 por mil para varones y 16,4 por mil para mujeres). En el modelo de Cox multivariante que se creó, los únicos predictores independientes de mortalidad fueron la edad, con una HR de 1,13 por cada año (IC 95%: 1,08 – 1,18; $p < 0,0001$) y la presencia de proteinuria, con una HR de 4,72 (IC 95%: 2,15 – 10,35; $p = 0,0001$). La razón de mortalidad para el grupo total fue de 147% (IC 95%: 109 – 194; $p < 0,05$), para los varones de 167% (IC 95%: 107 – 246; $p < 0,05$) y para las mujeres de 147% (IC 95%: 95 – 217; $p = ns$). Por lo tanto, concluyeron que la diabetes tipo 2 incrementa el riesgo de mortalidad un 47%.

Años más tarde, en 2014⁷⁹, se publicó otro estudio realizado en Elda, Alicante en el que se analizó la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 hospitalizados. El objetivo del estudio fue la creación de modelos predictivos según factores de riesgo cardiovascular para estimar la probabilidad de mortalidad por todas las causas y cardiovascular en pacientes ingresados con DM2. Se siguió una cohorte con individuos aleatorizados entre 2010 y 2012 de 112 pacientes (tiempo medio de seguimiento: 2.7 años). Durante el seguimiento, fallecieron 52 pacientes (46,4%), 22 por causas cardiovasculares (19,6%). El área bajo la curva (AUC) para mortalidad por todas las causas fue 0.84 (95% IC 0,67-0,91 $p < 0,001$). Los parámetros que se asociaron con mortalidad por todas las causas fueron: toma de fármacos, hábito tabáquico, ejercicio, sexo, insulina y edad. El AUC para

mortalidad cardiovascular fue 0.79 (IC 95% 0,67-0,91 $p < 0,001$). los parámetros asociados fueron: edad, fármacos, ejercicio, hábito tabáquico, depresión e insulina.

En 2015, dentro de la comunidad de Canarias, se realizó el estudio DARIOS⁸⁰, que comparó sus tasas de mortalidad asociadas a la diabetes y otros factores relacionados con los de otras 10 regiones españolas. Se trata de un estudio transversal de 28887 pacientes de entre 35-74 años españoles. Se obtuvieron datos relacionados con diabetes, hipertensión, dislipemia, obesidad, insulín-resistencia y síndrome metabólico. Se calcularon tasas de mortalidad para los años 1981-2011 en estas regiones. Diabetes, obesidad e hipertensión fueron más prevalentes en aquellos menores de 64 años en las Islas Canarias que en España. La mortalidad relacionada con la diabetes fue la mayor en España desde 1981; la mayor tasa de mortalidad se alcanzó en 2011 en varones (6.3 vs Madrid $p < 0,001$) y mujeres (9,5 vs Madrid, $p < 0,001$). el exceso de mortalidad fue más prevalente para los mayores de 45 años. Concluyeron que la mortalidad relacionada con la diabetes en Canarias era mayor en la población canaria que en el resto de población española. Relacionan este hecho con la existencia de algún tipo de predisposición genética que condicione mayor incidencia y peor pronóstico a esta población.

Recientemente se ha publicado el estudio FRESCO¹, que aporta datos muy relevantes sobre las causas de mortalidad de la población con diabetes en el área mediterránea. Se utiliza un análisis agrupado de los datos individuales de 11 cohortes de población española con 10 años de seguimiento; un total de 55.292 individuos (15.6% con DM2), sin historia previa de enfermedad cardiovascular y edad entre 35 y 79 años. Se revisaron causas específicas de muerte mediante la revisión de los registros médicos y el registro oficial de defunción. Conocíamos que la media de esperanza de vida de un individuo de 50 años con diabetes es 6 años más corta que si no tuviera la enfermedad ⁸¹. La mortalidad general fue del 9,1%. La diabetes no sólo doblaba o cuadruplicaba el riesgo cardiovascular, comparada con la población general ^{63,82} sino que también incrementaba el riesgo de cáncer, como se ha visto en estudios previos ^{81,83}. La conclusión de este estudio es que los individuos con diabetes tienen un riesgo significativamente más elevado que la población sin diabetes, incluso después de ajustar por factores de confusión que han mostrado una asociación significativa con las tasas de mortalidad (edad, tabaquismo, IMC, presión arterial sistólica, colesterol total y HDL). La tasa de

mortalidad fue significativamente más elevada para todas las causas, clasificada en 3 grupos: enfermedades cardiovasculares, cáncer y otras causas. La magnitud de asociación más elevada se encontró para la mortalidad cardiovascular, pero el exceso de riesgo se ha observado también para algunas localizaciones concretas: estómago, hígado, colorrectal, pulmón, u otras patologías (enfermedades hepáticas y renales), lo que expone la vulnerabilidad que confiere la diabetes.

8.1. Variación según regiones

En España la prevalencia de la DM varía entre el 10-15% de los adultos (13% en el estudio di@bet.es) y la mortalidad es de 10,4 muertes por 100.000 habitantes, variando según las regiones o autonomías, y representando la tercera causa de muerte en las mujeres y la séptima en los varones⁸⁴.

Existe un estudio bastante reciente a partir del análisis de las causas oficiales de mortalidad del registro de defunciones del Instituto Nacional de Estadística y del padrón municipal, los autores describen la evolución de mortalidad por diabetes en toda España en el período 1998-2013 y comparan los resultados entre las distintas provincias españolas (mediante la tasa estandarizada calculada cada 5 años).

Este estudio de Orozco D⁸⁵ et al y según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), calculando el ratio de mortalidad específica (estandarizada) de cada provincia mostraron que existía una marcada concentración de la mortalidad por esta causa en las provincias del sur-sureste de la península (1995). Según la tendencia temporal de mortalidad por DM por provincias entre 1998 y el 2013, este exceso de mortalidad inicialmente focalizado en las provincias del sur y suroeste de la península fue atenuándose con el tiempo. La excepción se dio en las Islas Canarias y en Ceuta y Melilla que no cambió. Globalmente se observó un descenso de la tasa de mortalidad estandarizada por DM del 25,3% en los varones y del 41,1% en las mujeres en el período analizado (1998-2013).

Dado que no existen datos acerca de la implicación de los factores socioeconómicos en las posibles diferencias geográficas en la mortalidad por DM, se plantea el estudio capitaneado por Aguilar et al ⁸⁴, que estudia la relación existente entre situación socioeconómica (SSE) y la evolución de múltiples enfermedades crónicas, al condicionar los comportamientos saludables, sean ejercicio físico, dieta sana, hábitos tóxicos...así como el entorno (más o menos saludables). El objetivo de este estudio fue identificar los patrones geográficos de mortalidad por DM en 26 ciudades de España durante los períodos de 1996–2001 y de 2002–2007, así como analizar la contribución de los factores socioeconómicos, sean en varones o mujeres.

Se trata de un estudio ecológico que evalúa la mortalidad en la DM en dos cortes temporales (1996–2001; 2002–2007) utilizando el censo poblacional como fuente de análisis. La mortalidad por DM permaneció estable en la mayoría de las ciudades, aunque descendió de manera importante en algunas ciudades, incluyendo a Madrid, RR 0,67 en varones y 0,64 en mujeres. Las más altas tasas de mortalidad por esta patología se documentaron en dos ciudades de las islas Canarias (Las Palmas y Santa Cruz de Tenerife, en concordancia con los datos del estudio DARIOS, mencionado previamente) y en algunas ciudades de Andalucía (Cádiz, Jaén, Córdoba, y Almería).

Concluyen que las tasas de mortalidad por DM estandarizadas por edad fueron más altas en los varones que en las mujeres en el período estudiado. Sin embargo, la asociación entre la puntuación socioeconómica y la mortalidad por DM fue más fuerte en las mujeres. Parece claro que existen desequilibrios claros en la mortalidad por DM en España, permaneciendo constantes en el tiempo y siendo más marcados en las mujeres.

9. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN DIABETES TIPO 2

Cada vez hay más evidencia científica de que existen diferencias de género importantes en epidemiología, fisiopatología o terapéutica en muchas enfermedades, pero parece que esto es particularmente relevante para algunas en concreto. Muchas organizaciones apoyan la inclusión de estas variaciones para tenerlas en cuenta en la investigación biomédica, para mejorar la calidad científica y la relevancia social del conocimiento, tecnología e innovación ⁸⁶. En lo que concierne a la endocrinología y metabolismo, la mayor evidencia de las implicaciones clínicas de las diferencias de género viene de estudios en el campo de la diabetes tipo 2. El componente genético, estilo de vida y ambiente contribuyen a la pandemia de diabetes que ahora vivimos y sus complicaciones asociadas por lo que se ha convertido en un reto para los sistemas de salud⁸⁷ (ver Figura 1).

Las diferencias de género reflejan la biodiversidad entre los hombres y las mujeres, son causadas por diferencias en la expresión de autosomas regulados por los cromosomas sexuales, diferencias hormonales y sus efectos en los órganos⁸⁶⁻⁸⁸. Las mujeres suelen mostrar cambios más drásticos en composición corporal y ciertas hormonas debido a factores reproductivos en la vida.

Estas diferencias surgen de procesos socioculturales, como diferentes comportamientos atribuibles a hombres y mujeres, exposición a ambientes específicos, variación en la nutrición, estilos de vida, estrés, o actitudes frente a tratamientos y prevención⁸⁶⁻⁸⁸. Debe reseñarse también que los parámetros sexo o género no son categorías binarias y hay múltiples feminidades y masculinidades que se convergen con otras variables sociodemográficas⁸⁹. Además, tanto los roles sociales como la identidad de género están influenciados por una compleja relación entre factores genéticos y sociales⁹⁰. Las hormonas sexuales afectan al comportamiento durante toda la vida y los cambios físicos pueden tener implicaciones en el estilo de vida, roles sociales y salud mental. Es más, el medio ambiente influencia la biología vía mecanismos epigenéticos. Ya se ha demostrado la gran habilidad de los disruptores endocrinos para modular fenotipos según el género. La mayoría de descubrimientos en enfermedades crónicas están influenciadas por una combinación de factores ambientales y biológicos, verificando que

existen muchas interacciones entre factores biológicos y sociales entre hombres y mujeres⁹¹. Las diferencias de género son igual de importantes en desarrollo, presentación, diagnóstico y terapéutica, así como para la prevención del estilo de vida asociado al desarrollo de DM2.

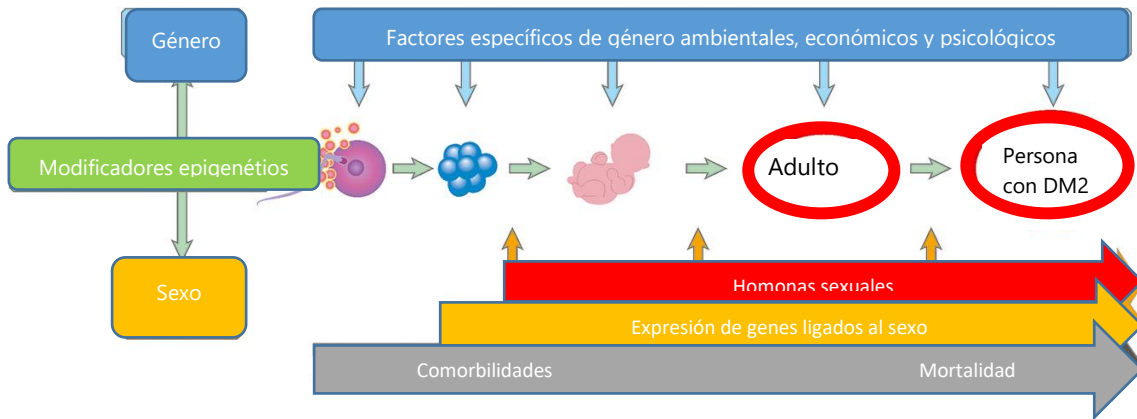


Figura 2. Impacto a lo largo de la vida e interacción entre sexo y el desarrollo de la diabetes tipo 2: las condiciones sociales (arriba) y los factores biológicos (abajo) influyen en el desarrollo de células germinales, programación fetal, recién nacido, pubertad, edad reproductiva, envejecimiento y manifestación de DM 2 en hombres y mujeres, así como la progresión de sus complicaciones y comorbilidades.

El gran impacto de los factores de riesgo psicosociales por encima de los biológicos se visualiza por las marcadas diferencias regionales y trayectorias de tasas de prevalencia de DM tipo 2 en mujeres y hombres adultos. Se objetiva una gran dependencia de la edad en ambos sexos con pequeñas diferencias en la prevalencia específica para grupos de edad basado en estimaciones globales. En 2013, la proporción de mujeres con sobrepeso se incrementó hasta un 38%, muy similar a la proporción en varones (37%). Es más, de acuerdo a un metaanálisis, las mujeres tienden a ser más obesas que los hombres⁸⁷. Además, más mujeres están en sobrepeso u obesidad después de la edad de 45 años, mientras que más valores están en sobrepeso a una edad más joven.

Existe una fuerte asociación inversa entre la desigualdad basada en el nivel socioeconómico y la obesidad entre muchas mujeres caucásicas jóvenes, en un estudio transversal multiétnico representativo de la población estadounidense. Es más, la desigualdad económica se relaciona con las tasas de obesidad y mortalidad atribuible a la diabetes en ambos sexos, con mayores connotaciones en las mujeres. En las mujeres el efecto de la desigualdad adquisitiva en la obesidad fue también independiente del aporte calórico medio.

Dado que la obesidad es el mayor factor de riesgo para desarrollar DM2 en ambos sexos, no es sorprendente que los patrones de prevalencia de DM2 en las regiones reflejen aquellas con mayor obesidad. Sin embargo, globalmente más varones que mujeres son diagnosticados de diabetes⁸⁷. Según el último atlas publicado por International Diabetes Federation en 2017 (IDF)³⁰, la prevalencia estimada de diabetes en mujeres de 20-79 años es del 8.4%, ligeramente menor que en hombres (9.1%). Aproximadamente, existen 17.1 millones más de varones con diabetes que mujeres (221.0 millones de varones vs 203.9 millones de mujeres). Se espera un incremento de la prevalencia de diabetes en la mujer hasta el 9.7% y del 10.0% en el varón. El grupo de edad de 65-79 años muestra la mayor prevalencia de diabetes tanto en varones como en mujeres.

Existen mayores diferencias en tasas de obesidad en países con mayor desigualdad de género, cuantitativamente evaluados por los índices de brecha de género global y de desigualdad de género en estudios ecológicos multinacionales. La dimensión de la obesidad es mayor en países caracterizados por la desigualdad de género.

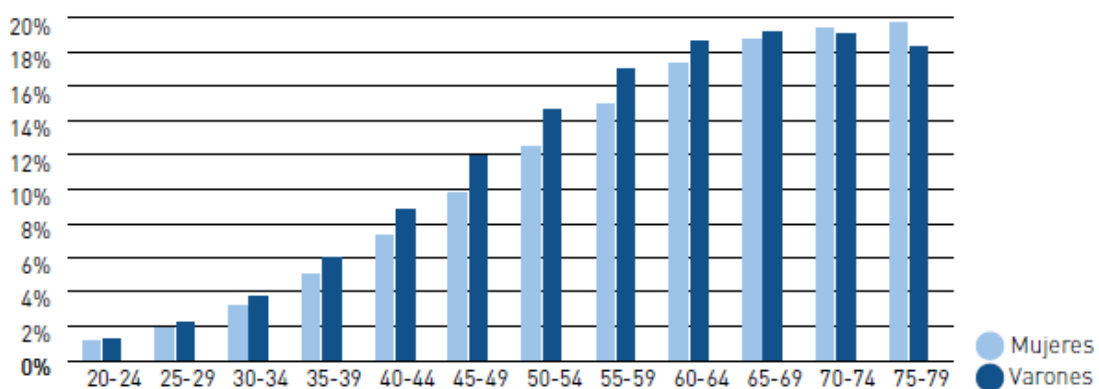


Figura 3. Prevalencia de personas con diabetes, según edad y sexo, 2017.

Más de la mitad de los individuos con diabetes son de mediana edad, con incidencia ascendente con la edad en ambos sexos, alcanzando las tasas más altas en mujeres ancianas. Además, la intolerancia a los carbohidratos es más común en mujeres que en hombres, independientemente de la edad. La mayoría de los pacientes con DM2 viven en países de bajo-moderado PIB, donde los grupos socioeconómicos más desfavorecidos están desproporcionalmente afectados.

En lo que respecta a diferencias regionales y de género, la prevalencia de obesidad relacionada con la diabetes tipo 2 ha aumentado en las últimas tres décadas, reflejando complejas relaciones entre etnia, migración, cultura, estilos de vida, interacciones medioambientales, status socioeconómico y roles sociales. El mayor crecimiento se ha descrito en Oceanía para ambos sexos, seguido de Asia Central, Medio Este y Norte de África para mujeres, y en las regiones de elevados ingresos del Pacífico Oriental y Oeste en varones. Sin embargo, estas estimaciones tienen limitaciones, que pueden tener relación con sesgos de selección y diferencias en cuanto a la accesibilidad a los sistemas públicos de salud en algunos países.

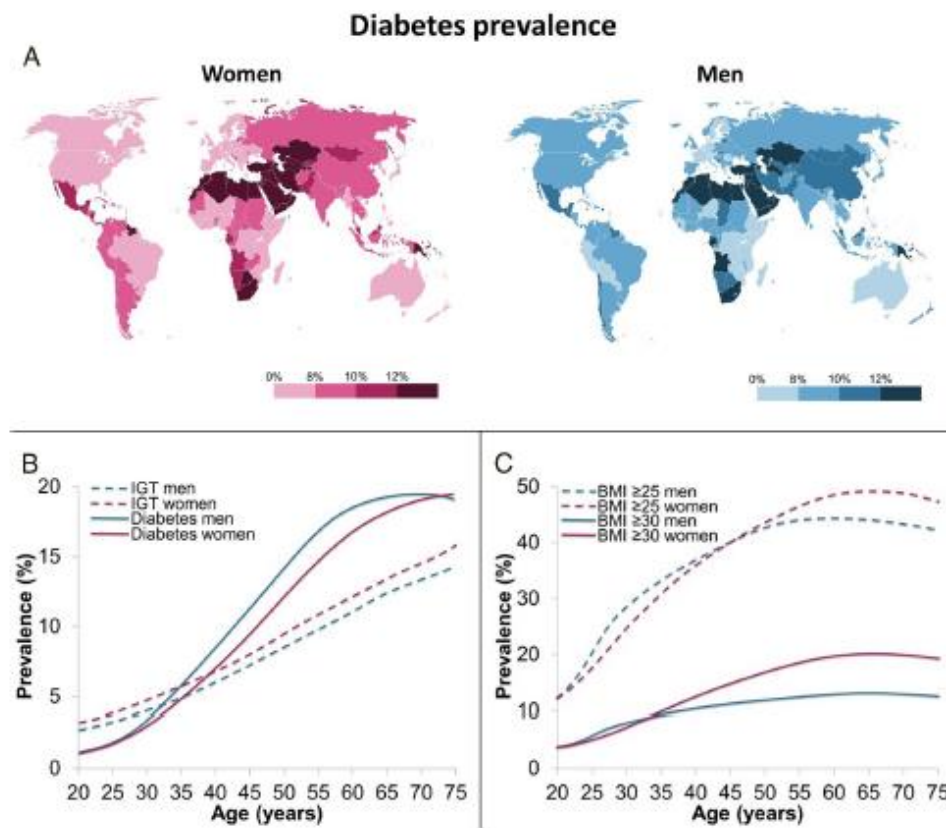


Figura 5. Prevalencia de prediabetes, diabetes y sobrepeso en varones y mujeres. A) porcentaje de mujeres (rosa) y varones (azul) (+25 años) con glucemia plasmática ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) o en tratamiento para hiperglucemia (ajustado por edad) en 2014 ⁹². B) Prevalencia de intolerancia a los carbohidratos (IGT) y diabetes por edad y sexo en 2017³⁰. C) Prevalencia de sobrepeso y obesidad por edad y sexo en 2013⁸⁷

9.1. Complicaciones cardiovasculares y factores de riesgo

Se cree que la diabetes atenúa la ventaja biológica del sexo femenino que protege frente a complicaciones cardiovasculares durante toda la vida ^{93,94}. Los factores reproductivos, diferencias en la experiencia y presentación de síntomas o estrés psicosocial pueden también jugar un papel en la situación desfavorable de la mujer diabética. Además, existen comorbilidades, como depresión, mayor "carga cardiometabólica" e inflamación, están también presentes en la fase temprana de la DM2, así como el diagnóstico tardío en mujeres probablemente contribuye a la persistencia de discrepancias en las complicaciones cardiovasculares entre hombres y mujeres. El estudio INTERHEART mostró que existen diferencias en cuanto al género que comprenden varios factores de riesgo cardiovascular para infarto de miocardio; además, de la diabetes, también hipertensión arterial, escasa actividad física y elevado consumo de alcohol son factores predictores mayores para infarto de miocardio sobre todo en mujeres frente a los hombres⁹⁵.

Sabemos que el sexo es un factor biológico fundamental, que juega un papel muy importante en la regulación de la homeostasis y genera susceptibilidad a factores de riesgo cardiometabólicos, así como discrepancias en cuanto a, cuadro clínico asociado y manejo de la diabetes tipo 2. La severidad de la enfermedad difiere de forma específica según el género de acuerdo a las comorbilidades relacionadas con la diabetes, especialmente cardiovasculares y renales. Los factores psicosociales también tienen impacto en el desarrollo y progresión de la diabetes y se comportan de forma distinta según el sexo. El estudio de la ciencia biomédica básica y la investigación clínica en endocrinología debe beneficiar tanto a hombres como a mujeres de forma equilibrada. El tratamiento personalizado moderno debe considerar diferencias en factores biológicos, como predisposición genética, hormonas sexuales y vías de señalización neurohumorales, así como diferencias medioambientales entre hombres y mujeres.

9.2. Mortalidad y enfermedad cardiovascular

La presencia de síndrome metabólico se asocia con un incremento de hasta dos veces del riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular y de 1.5 veces el incremento de la mortalidad⁹⁶. La diabetes está asociada con casi un incremento de dos veces del riesgo de mortalidad⁶⁰. La ratio según el sexo de riesgo de enfermedad cardiovascular o ictus mostró un incremento del riesgo en las mujeres, que no mejora con el paso del tiempo. Un registro italiano mostró que la diabetes incrementaba el riesgo de primer ictus isquémico e más del 50% tanto en hombres como en mujeres⁹⁷. De hecho, este riesgo disminuyó con el incremento de la edad en ambos sexos pero con una tasa más rápida entre los hombres. Así, las mujeres postmenopáusicas de entre 55 y 74 años tienen mayor riesgo de ictus isquémico que los hombres a la misma edad. Es más, la recurrencia del ictus en los siguientes años se incrementa por la existencia de DM tipo 2 en mujeres, independientemente de la edad, mientras que en los hombres con diabetes este incremento se observa únicamente en aquellos menores de 70 años.

En los últimos años, a pesar de confirmarse una disminución de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes, el riesgo en la mujer seguía siendo más elevado que en el varón, sobre todo en aquellas diagnosticadas en edades tardías de la vida⁹⁸. Pero es en edades medias de la vida donde la situación es más evidente y tiene mayor repercusión, por su influencia en los años de vida perdidos y por las consecuencias de la morbilidad generada (ver figura 5)

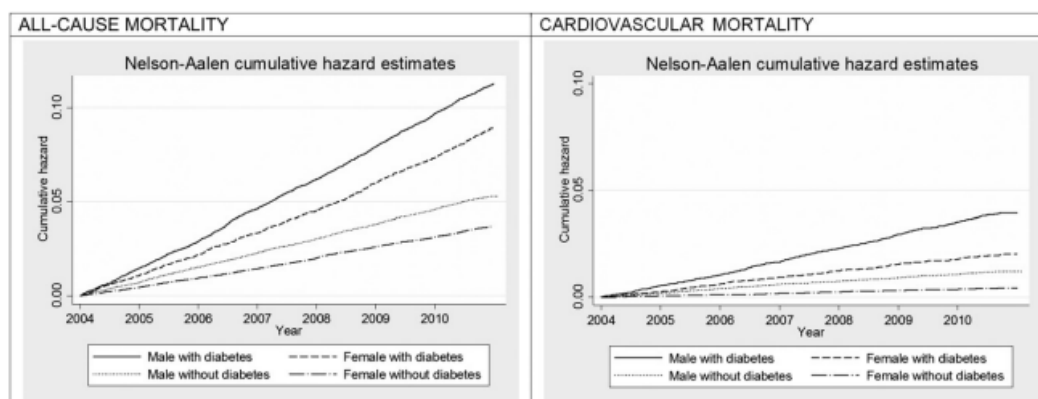


Figura 5. Mortalidad por todas las causas y cardiovascular en hombres y mujeres con y sin diabetes de mediana edad en Reino Unido.

El seguimiento de una cohorte sueca durante 33 años en atención primaria nos da, por el período tan largo de seguimiento, los datos de mayor interés y confirma la brecha en el impacto de la diabetes entre hombres y mujeres⁹⁹.

Datos españoles recientes son esperanzadores⁸⁵, ya que concluyen que se observó una reducción de la tasa estandarizada por diabetes del 25,3% en varones y del 41,4% en mujeres, con lo que se revertiría la tendencia de otros estudios.

El interés por las causas y características de las diferencias en el comportamiento de las enfermedades en hombres y mujeres originó la aparición de la llamada medicina de género, cuyos autores referentes actuales en el campo de la diabetes y enfermedad cardiovascular son Sattar y Arnetz^{100,101}.

Desde hace más de 10 años conocemos que el impacto de la diabetes sobre el riesgo cardiovascular es superior en mujeres que en varones¹². El número de eventos mayores por 1000 personas/año fue de 31,6 en mujeres con diabetes vs 1,8 entre las que no lo eran, mientras que en el caso de los varones fueron, respectivamente, 36,3 vs 11,6. Se atribuyó a un mayor efecto de la tensión arterial y de la dislipemia, como ya habían sugerido Lee y Kanaya^{11,102}.

Más tarde se valoró también el mayor impacto de la obesidad en el caso de las mujeres, llegándose a proponer incluso un cambio en las cifras del índice de masa corporal (IMC) indicativas del riesgo. Se concluyó que, de un modo más gráfico e intuitivo, que la diabetes eliminaba el factor protector hormonal del período premenopáusico⁹⁴.

De tal manera, en las mujeres, un infarto previo confiere menos riesgo de mortalidad que desarrollar diabetes, pero un infarto en el período de enfermedad diabética confiere un riesgo muy elevado de mortalidad. En el caso de los varones, la penalidad de la diabetes es similar en las dos situaciones¹⁰³. La evidencia definitiva nos la concede el metaanálisis de los estudios en el área del Pacífico, por la amplitud de la muestra¹⁰⁴.

Como resumen de lo anterior, podemos concluir un dato de gran importancia clínica: si realizamos un análisis por sexos se produce una equivalencia entre antecedente de enfermedad isquémica y diabetes en el caso de las mujeres¹⁰⁵, mientras que no sucede lo mismo en el caso de los varones¹⁰⁶.

10. MEDIDAS DE ESTIMACIÓN DE GRASA CORPORAL

Las medidas más frecuentemente utilizadas en la población general para definir el exceso de grasa corporal son el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (CC). El IMC tiene varias limitaciones que complican su uso en determinados subgrupos de población, y probablemente no refleje toda la problemática relacionada con la GC.

En estudios epidemiológicos e investigación clínica, se usan varios instrumentos como medidas antropométricas de grasa corporal, como circunferencia de cintura, peso relacionado con altura, índice de masa corporal (IMC; kg/m^2)¹⁰⁷. El uso del IMC es la manera más común para evaluar tanto sobrepeso como obesidad. Existen limitaciones a este respecto como la no diferenciación de características que condicionan variaciones en el porcentaje de grasa corporal como el sexo, la edad o la raza^{108,109}, así como la clasificación en el grupo de sobrepeso u obesidad a personas con elevada masa muscular¹¹⁰. De esta forma, los nuevos estimadores de adiposidad son reconocidos como más ajustados a la realidad; ejemplos de ellos son el índice de adiposidad corporal (IAC)¹¹¹ y el estimador de grasa corporal de la Clínica Universitaria de Navarra (CUN-BAE)¹¹². Previamente, en una población noruega, se evaluó el IAC basado en circunferencia de cadera y altura¹¹³. Este índice mostró buena correlación general con el porcentaje de grasa corporal (%GC) de la población, excepto cuando hombres y mujeres se evaluaban de forma separada, posiblemente debido a la mejor correlación entre circunferencia de cadera y %GC en mujeres que en varones. Además, el IAC infraestimaba de forma sustancial el %GC en individuos obesos y con sobrepeso ($>25 \text{ kg}/\text{m}^2$).

El índice sobre el que vamos a centrar el estudio es el CUN-BAE, que se basa en edad, sexo e IMC^{112,114}. Este índice se desarrolló tras la recopilación de datos antropométricos de 6510 individuos de edades comprendidas entre 18-80 años, y mostró gran correlación con el %GC medido a través de desplazamiento de aire y pletismografía comparado con otras medidas antropométricas¹¹². En este mismo estudio, los autores describen similares resultados en una cohorte diferente de hombres y mujeres de raza blanca, de entre 17 y 76 años ($n=1149$). Además, el índice CUN-BAE estaba mejor correlacionado con factores de riesgo cardiovasculares que el IMC y la circunferencia de cintura en un tercer grupo de 634 hombres y mujeres de raza blanca.

Este interés creciente en la estimación de la grasa corporal deriva sobre todo de la asociación entre grasa corporal y enfermedades crónicas, como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular (ECV) y cáncer ^{115,116}. Así, la utilidad clínica de este parámetro depende en su mayor parte de su habilidad para predecir morbilidad relacionada con la obesidad. Se han estudiado ya las asociaciones que existen entre el índice CUN-BAE con marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, y con odds ratio (OR) de hipertensión en diabetes tipo 2 ^{117,118}. Además, se ha visto también que este índice se asocia más con el desarrollo posterior de DM2 y ECV comparado con el IMC en análisis estratificado por sexos ¹¹⁹. Sin embargo, no hay datos acerca de la asociación de este índice con el riesgo de mortalidad.

11. EVOLUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN COHORTES ESPAÑOLAS

Sabemos que las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen en España la primera causa de mortalidad, aunque su peso relativo descendió desde 1980 (50% de todas las muertes) hasta el año 2016, en el que según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)¹²⁰ representaron el 31,7% del total de defunciones. Dentro de las enfermedades cardiovasculares, las isquémicas del corazón en los hombres y las cerebrovasculares en las mujeres son la primera causa de muerte. Los tres factores de riesgo modificables más importantes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares: hipertensión arterial, tabaquismo e hipercolesterolemia, en consonancia con DM2, condicionan incremento de isquemia tisular y/o hemorragia.

Los estudios de tendencias epidemiológicas demuestran disminución de la mortalidad por enfermedad cardiovascular a pesar de existir un incremento en la prevalencia de los denominados factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables (obesidad, hipertensión arterial, diabetes...) ^{34,121,122}. Esta paradoja puede estar justificada, además de por una mayor supervivencia tras un evento agudo, por una mejora en el grado de conocimiento y control de esos factores de riesgo y por un descenso en la prevalencia y mortalidad atribuible al tabaquismo¹²¹.

Estudios longitudinales de observación de cohortes bien definidas, (Framingham, Multiple Risk Factor Intervention Trial, Siete Países, North Karelia, UKPDS...) han contribuido a la identificación de los datos biológicos y de estilo de vida asociados a un mayor riesgo de presentar evento cardiovascular mayor y, aunque menos preciso, de las complicaciones de la aterosclerosis cerebral y periférica¹²³. Sin embargo, la distribución poblacional de los FRCV no se conoce con fiabilidad ya que con frecuencia los estudios no se estratifican por edad y sexo, suelen ser de pequeño tamaño, son pocos los que han utilizado técnicas de muestreo poblacional y, además, suelen ser de tipo transversal, motivo por el que no valoran la evolución en nuestro medio de los FRCV ni del riesgo cardiovascular (CV).

Desde el punto de vista epidemiológico, es de interés no sólo conocer la prevalencia de los FRCV y el riesgo CV global sino también su tendencia, para poder evaluar si las estrategias de prevención y tratamiento que estamos aplicando en el medio asistencial son las correctas.

Con el objetivo de analizar la prevalencia, incidencia y distribución de los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) de la población adulta española, recientemente se ha presentado el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal), habiéndose reclutado a 7.000 pacientes asistidos en atención primaria (no incluye a personas sanas, a diferencia del presente estudio). Los resultados preliminares revelan que, en una población de edad media de 58 años, casi el 20% de los sujetos son fumadores, el 75% tiene exceso de peso, el 30% son sedentarios y un 48% son hipertensos, de los cuales un 57% tienen su presión arterial controlada mientras que los menores de 40 años tienen un peor grado de control. Además, se determinó que un 19% de la población padece diabetes, con un 68% en objetivo de control glucémico, y un 54% de control de LDL < 100 mg/dl. Uno de cada dos adultos tiene dislipemia, de los cuales tan solo un 32% lo tiene controlado, y en los pacientes con un riesgo cardiovascular muy alto su grado de control de LDL solamente es del 19%.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

De acuerdo con lo expuesto en la introducción de esta tesis, conocemos que la situación tanto mundial como en nuestro país en lo que respecta a la prevalencia de diabetes es alarmante, con cifras progresivamente crecientes y, por ende, preocupantes tanto para los responsables de salud pública como para los propios habitantes.

Las consecuencias de esta pandemia son nefastas para la calidad y expectativa de vida de las personas con diabetes tipo 2, incrementando tanto morbi como mortalidad. Los datos de mortalidad en nuestro país son escasos, es difícil encontrar estudios bien diseñados que nos proporcionen datos de mortalidad (causas, factores implicados).

Gracias al estudio FRESCO, publicado en 2016 ¹, podemos conocer mejor qué ocurre en el territorio nacional con el pronóstico vital de las personas con diabetes, pero este estudio no incluía datos de la población asturiana.

Tenemos datos recogidos por el doctor Sergio Valdés en 2005, que hacían referencia a lo ocurrido hasta esa fecha con la cohorte del estudio Asturias. Hemos querido prorrogar el período hasta el año 2017, aumentando así la N de personas fallecidas tras 18 años de seguimiento, y correlacionar los datos obtenidos con el status glucémico inicial según categorías de disglucemia: diabetes conocida, diabetes no conocida, y prediabetes (GBA y/o ITG, GBA, ITG).

Además, según datos contrastados aportados desde varias fuentes, conocemos que la diabetes es la novena causa de muerte en la mujer, causando 2.1 millones de muertes por año. Las mujeres con diabetes tipo 2 son 10 veces más propensas a tener un episodio de cardiopatía isquémica que las mujeres que no la padecen. Globalmente, hay más muertes atribuibles a la diabetes en mujeres que en hombres.

Queremos también, por tanto, confirmar que estos hechos también ocurren en nuestra población y por tanto que las mujeres, como se ha demostrado ya previamente, pierden la protección estrogénica frente a la enfermedad cardiovascular cuando son diagnosticadas de diabetes.

Los objetivos de este estudio son:

- 1) Estimar el exceso de riesgo de mortalidad que confieren las diferentes alteraciones del metabolismo hidrocarbonado tras 18 años de seguimiento de la cohorte del estudio Asturias
- 2) Según los datos del registro de mortalidad, evaluar los motivos por los que fallecen las personas con diabetes.
- 3) Analizar las diferencias atribuibles al género en cuanto a exceso de riesgo y causas de mortalidad.

Como objetivos secundarios incluimos:

- 4) Establecer la relación entre estimación de grasa corporal según CUN-BAE e IMC y mortalidad por todas las causas y específica.
- 5) Conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y evaluar su evolución después de 6 (2010-2016) y 18 (1998-2016) años de seguimiento, poniendo especial interés en la población diabética, y establecer directrices acerca de cuál debería ser el proceder para que el desenlace fatal no ocurra.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. ESTUDIO ASTURIAS

El Estudio Asturias es un estudio poblacional prospectivo de cohortes sobre DM y factores de riesgo cardiovascular que tiene como marco toda la población de la provincia de Asturias ^{24,45,52,58}.

La primera fase se llevó a cabo en los años 1998-1999 con el objetivo de determinar la prevalencia de DM2, tanto conocida como ignorada, y la de prediabetes en la población asturiana. Asturias tiene una población de en torno a un millón de habitantes, la mayoría caucásicos. Se seleccionaron al azar 15 zonas básicas de salud (ZBS) de las 76 que tiene Asturias (ver Figura 1), con una probabilidad proporcional al número de tarjetas sanitarias de individuos con edades entre 30 y 75 años de cada zona. Posteriormente, mediante un programa informático se seleccionó aleatoriamente a 125 personas de cada ZBS, siendo la muestra final de 1.626 individuos, de los que 1.034 (63,6%) participaron en el estudio.

A los sujetos participantes se les realizó una encuesta sanitaria completa, así como exploración física con datos antropométricos. A todos los individuos, salvo los diagnosticados de DM, se les realizó una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG), con extracción venosa basal y a las 2 h según las recomendaciones de la OMS¹⁹. También se realizó bioquímica básica y cromatografía con glicohemoglobina. Los participantes recibieron notificación por carta de los resultados de su prueba de SOG, y se aconsejó a los sujetos con DM no conocida o intolerancia a la glucosa contactar con su médico de atención primaria para seguimiento y control.

Se publicaron los datos de prevalencia de DM2 encontrados en aquel momento ¹²⁵, que reflejaron una cifra de prevalencia de DM2 global 9,9% (8,2%-11,7%), DM conocida 4% (2,8%-5,1%), DM ignorada 5,9% (4,5%-7,4%), que correspondía con un ratio diabetes ignorada/conocida: 1,5/1. La prevalencia de ITG fue del 13,3% (11,3%-15,2%). Los factores que se asociaban de forma independiente con la DM fueron la edad, la hipertensión arterial, tener antecedentes familiares de diabetes, la obesidad y la hipertrigliceridemia.

6 años más tarde, en 2004, se reevaluó nuevamente la población estudiada, buscando tanto ver la incidencia de DM tipo 2 con el transcurso del tiempo ⁵², como datos de mortalidad ¹²⁴ distribuida según causas precipitantes.

El estudio fue aprobado por un comité ético del SESPA. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

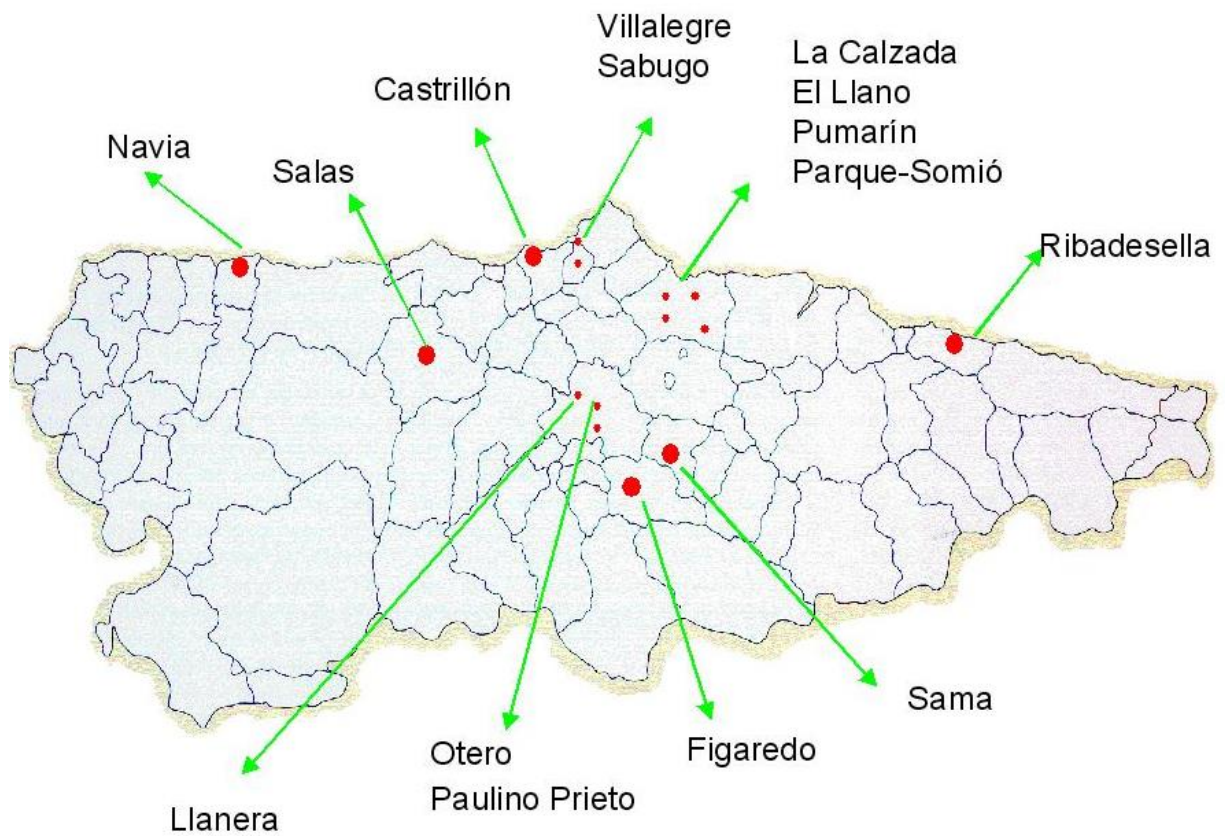


Figura 1: Muestreo por conglomerados. Detalle de las 15 Zonas Básicas de Salud seleccionadas.

2. EXAMEN CLÍNICO

Todas las exploraciones físicas y análisis fueron realizados en los centros de salud seleccionados. Un equipo de campo formado por un Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición y una Enfermera se desplazó diariamente a estos centros.

Se realizó una encuesta sanitaria en la que se incluyeron datos demográficos, hábito tabáquico, actividad física, estado socioeconómico e historia familiar de diabetes mellitus.

La historia de tabaquismo se clasificó mediante respuestas si/no a las preguntas: ¿Ha fumado alguna vez al menos 1 cigarrillo al día durante al menos 1 año? y ¿Fuma usted cigarrillos ahora? Esta información fue utilizada para clasificar a los individuos como "fumadores activos", "ex-fumadores" o "nunca fumadores".

La actividad física en tiempo libre fue clasificada entre 3 categorías: "Baja", casi completamente inactivo; "moderada", alguna actividad física moderada al menos 1 hora/día, por ejemplo: paseo, jardinería, baile o bicicleta; o "alta", actividad física intensa >3 horas/semana, por ejemplo, correr, nadar, fútbol, baloncesto...

La historia familiar de diabetes mellitus se consideró positiva en caso de que el sujeto refiriese tener uno o más familiares en primer grado con diabetes tipo 2.

El área de residencia se clasificó según la población del municipio: "rural", municipios con menos de 10.000 habitantes; "media", municipios con población entre 10.000-50.000 habitantes; "urbana", municipios de más de 50.000 habitantes.

También se recogieron datos sobre el oficio, la situación laboral (activo-a / parado-a / jubilado-a), el nivel de educación (Ninguno / Básica / Bachiller / Universitaria) y el estado civil (soltero-a / casado-a / divorciado-a / viudo-a).

Las historias médicas de los participantes fueron revisadas para investigar enfermedades previas y tratamientos.

La talla, peso y el IMC (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros), se midieron con el sujeto con ropa ligera y sin zapatos. La tensión arterial (TA) fue medida mediante esfigmomanómetro digital (OMROM MX3, OMROM Healthcare, Tokyo, Japón)

después de varios minutos con el sujeto sentado y en reposo. Se ha usado para este análisis la media de 2 tomas separadas 1-2 minutos.

En la segunda fase del estudio (2004-2005) se completó la exploración física con la medición de los perímetros de cintura, cadera e índices cintura-cadera según recomendaciones de la OMS (WHO 1997). Todas las mediciones las realizó el mismo explorador (Doctorando-Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición) para evitar el posible efecto de variabilidad interpersonal.

3. CÁLCULO DE PARÁMETROS

3.1. Análisis de laboratorio

Tanto en el primer estudio como en la reevaluación, a todos los individuos salvo aquellos diagnosticados de diabetes se les realizó una prueba de SOG, con extracción venosa basal y a las 2 horas según las recomendaciones de la OMS (WHO 1999).

15 minutos después de cada extracción sanguínea se realizó la centrifugación de las muestras "in situ" utilizando una centrifugadora portátil.

Las muestras se transportaron diariamente en una nevera portátil (4-6° C) para su procesamiento en el laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias.

Se analizaron los siguientes parámetros:

- Glucosa plasmática basal y 2 horas tras SOG: Método enzimático glucosa-hexoquinasa (Analizador Hitachi 747, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

Se clasificó el metabolismo hidrocarbonado según criterios ADA 2018: GBA, glucemia en ayunas 100-126 mg/dl; ITG, glucemia 2 horas tras SOG 140-200 mg/dl; diabetes, glucemia en ayunas >126 mg/dl y/o HbA1c \geq 6.5% y/o glucemia 2 horas tras SOG >200 mg/dl.

- Colesterol total, colesterol-HDL, triglicéridos: Método enzimático colorimétrico (Analizador Hitachi 747 Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).
- Colesterol-LDL: Fórmula de Friedewald: Colesterol LDL= Colesterol Total- [HDL + Triglicéridos /5 (Friedewald 1972).
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): Cromatografía líquida de alta resolución HPLC (Analizador Jokoh HS-10). Estos valores iniciales se estandarizaron según criterios IFCC (JDS/JSCC HbA1c = 0.927 (IFCC HbA1c) + 1.73).

3.2. Cálculo de índices

- CUN-BAE (Clínica Universitaria de Navarra – Body Adiposity Estimator): estimación de grasa corporal:

Calculada según la ecuación abajo reseñada que utiliza valores asociados al sexo, edad e índice de masa corporal.

$$\begin{aligned} &= -44,988 + 0,503 * \text{edad(años)} + 10,689 * \text{sexo}(1\text{varones}; 2\text{mujeres}) + 3,172 * \text{IMC}(\text{kg}/\text{m}^2) - \\ &0,026 * \text{IMC}(\text{kg}/\text{m}^2) * \text{IMC}(\text{kg}/\text{m}^2) + 0,181 * \text{IMC}(\text{kg}/\text{m}^2) * \text{sexo}(1\text{varones}; 2\text{mujeres}) - 0,02 * \\ &\text{IMC}(\text{kg}/\text{m}^2) * \text{edad(años)} + 0,005 * \text{IMC}(\text{kg}/\text{m}^2) * \text{IMC}(\text{kg}/\text{m}^2) * \text{sexo}(1\text{varones}; 2\text{mujeres}) + 0,0002 \\ &1 * \text{IMC}(\text{kg}/\text{m}^2) * \text{IMC}(\text{kg}/\text{m}^2) * \text{edad(años)}. \end{aligned}$$

- IMC (Índice de masa corporal): calculado como peso (kg)/(altura (m))²

Se utilizaron las siguientes clasificaciones para estratificar en las diferentes categorías de sobrepeso y obesidad:

- **CUN-BAE**
 - o Población masculina: <20% normopeso, 20-25% sobrepeso, >25% obesidad;
 - o Población femenina: <30% normopeso, 30-35% sobrepeso, >35% obesidad.
- **IMC**
 - o Ambos sexos: 18-25 kg/m², normopeso; 25-30 kg/m² sobrepeso; >30 kg/m² obesidad.

4. ESTUDIO DE MORTALIDAD

4.1. Registro de mortalidad

En diciembre de 2016 se realizó una actualización del estatus vital de toda la cohorte que participó en la primera fase de estudio (1998-1999). Mediante datos de tarjeta sanitaria facilitados por los servicios centrales del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) se registraron los fallecimientos con sus fechas correspondientes. Para confirmar estos fallecimientos se revisaron asimismo los registros médicos de toda la cohorte.

Conseguimos obtener datos de todos los pacientes inicialmente incluidos en el estudio. Previamente, en 2005, Valdés et al.¹²⁶ estudiaron los riesgos de mortalidad en nuestra cohorte, que fueron similares tanto para diabetes diagnosticada como ignorada, comparados con el grupo en normogluceemia.

Se determinó la causa de muerte de los fallecidos mediante la revisión sistemática de sus historias clínicas tanto en sus centros de salud como en los hospitales de referencia correspondientes.

La causa de la muerte se codificó según código CIE-10 de la OMS (WHO 2007). Se definió mortalidad cardiovascular con los códigos I00-I99 ("enfermedades del sistema circulatorio") o R96 ("muerte súbita, causa desconocida"), porque en general la muerte súbita es de origen cardiovascular¹²⁷.

4.2. Análisis estadístico y método

4.2.1. Mortalidad ambos sexos

Para evaluar el riesgo de mortalidad en las distintas categorías de disglucemia se clasificaron los individuos incluidos en el registro de mortalidad en 4 grupos según los resultados analíticos en el primer estudio (ADA 2018): Normoglucemia, pre-diabetes (incluyendo GBA, ITG y GBA+ITG), diabetes no diagnosticada y diabetes diagnosticada. Se optó por unificar las categorías GBA-ITG-GBA+ITG asumiendo que el número de eventos registrado no permite el análisis de subgrupos.

Las comparaciones transversales entre grupos para variables cuantitativas se realizaron mediante análisis de la varianza (ANOVA). Las comparaciones múltiples entre pares fueron ajustadas mediante el test de Bonferroni. Para la comparación de proporciones se usó la prueba de Chi cuadrado.

Se estimaron las personas-año de seguimiento en cada grupo, así como el número de eventos (defunciones), calculando las tasas de mortalidad por 1000 habitantes-año (IC 95%), que se ajustaron a edad y sexo por el método directo, usando como referencia la estructura de edad y sexo del grupo con normoglucemia.

Mediante Regresión de Cox, se analizaron las curvas de impacto acumulado y los correspondientes riesgos relativos de mortalidad ajustados a edad y sexo y multivariante (ajustado a edad, sexo, IMC, TAS, TAD, hábito tabáquico, LDL-colesterol y presencia de ECV previa) en los distintos grupos.

4.2.2. Diferencias de género

La evaluación del riesgo de muerte según presencia o ausencia de DM2 se realizó clasificando a las personas incluidas en el registro de mortalidad en dos grupos, de acuerdo con los resultados analíticos durante el primer estudio (utilizando criterios ADA 2018). Se calcularon los años-persona de seguimiento para cada grupo, así como el número de eventos (muertes), calculando las tasas de mortalidad por cada 1000 habitantes-año (intervalo de confianza [IC] del 95%).

A continuación, utilizando como variable dependiente la presencia de DM2, se construyó un modelo de regresión de Cox para analizar las curvas de impacto acumuladas y los Hazard ratios correspondientes (HR) de muerte (por todas las causas y específicos de mortalidad cardiovascular y por cáncer), por el sistema de pasos sucesivos, para comprobar las variables asociadas y evitar posibles factores de confusión. Inicialmente, en el modelo se incluyeron las variables independientes edad y sexo; en un segundo modelo se incluyeron otras variables independientes que habían mostrado una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Se introdujeron como variables cuantitativas edad, tasa de filtrado glomerular estimada, índice de masa corporal (IMC) y LDL colesterol, y como variables dicotómicas el sexo, la historia de enfermedad cardiovascular previa, antecedente de hipertensión arterial conocida y el tabaquismo. Se realizaron grupos separados según el sexo, calculando HR para mortalidad por todas las causas y específica tanto para hombres como para mujeres.

4.2.3. Estimación de grasa corporal y mortalidad

Los valores de p informados se basan en una prueba de 2 colas con un límite de significación estadística de $p < 0.05$. El análisis de regresión de Cox se utilizó para analizar los Hazard ratios correspondientes (HR) de muerte, ajustados por edad y multivariable (presencia de diabetes, historia de enfermedad cardiovascular previa, tabaquismo y antecedente de hipertensión arterial) en los dos grupos de hombres y mujeres.

Para evaluar las diferencias entre grupos se utilizó análisis de regresión multivariante/univariante en función de las características analizadas.

Se confeccionaron tablas de sensibilidad y especificidad para distintos puntos de corte de IMC y de % grasa según CUN-BAE, independientes en hombres y mujeres, para luego expresar gráficamente en curvas R.O.C. (Receiver Operator Characteristic). Se fijó el mejor punto de corte como aquel más cercano al ángulo superior izquierdo de la gráfica de la curva ROC. Un área de 1,0 significa discriminación perfecta y un área de 0,50 significa discriminación nula¹²⁸.

5. EVOLUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En el análisis de los datos, las variables cuantitativas se exponen como medias y sus correspondientes desviaciones estándar (DE), y las cualitativas como descripción exacta y porcentaje, calculando los límites de confianza al 95%. Tras determinar cuáles eran las variables que se asociaban con incremento de mortalidad de forma independiente por análisis de regresión univariante, comparamos la diferencia entre las mismas.

Se utilizó la prueba de ji al cuadrado para la comparación de variables cualitativas y la t de Student para la comparación de medias en grupos independientes. El cálculo de los datos se realizó con el software informático SPSS v 21.0.

5.1. Diferencias en control de factores de riesgo cardiovascular según el género

Tras determinar cuáles eran las variables que se asociaban con incremento de mortalidad de forma independiente por análisis de regresión univariante, comparamos la diferencia entre las mismas según el sexo con la prueba de comparación de medias t de Student.

Para comprobar la existencia de asociaciones se utilizaron pruebas de comparación de proporciones (ji al cuadrado) y de medias (t de Student y ANOVA).

RESULTADOS

1.CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS INDIVIDUOS SEGÚN CATEGORÍAS DE DISGLUCEMIA

En la tabla 1 se comparan los parámetros metabólicos y de riesgo cardiovascular según las diferentes categorías clínicas de disglucemia en la primera fase del estudio (1998-1999).

La edad se incrementó a lo largo de estas categorías siendo máxima en el grupo con diabetes conocida. El porcentaje de hombres fue mayor en cualquiera de los grupos que en el de referencia con normoglucemia.

Se observó asimismo un empeoramiento progresivo en el perfil de riesgo cardiovascular a lo largo de las zonas normoglucemia-prediabetes-diabetes en la mayoría de los parámetros estudiados, incluyendo la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica, IMC, HDL-colesterol y triglicéridos.

Los individuos con diabetes no diagnosticada presentaron cifras de tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, colesterol HDL y triglicéridos similares a los sujetos con diabetes diagnosticada.

Sin embargo, los individuos con diabetes diagnosticada presentaron niveles de colesterol total y colesterol LDL similares o incluso inferiores a los de la población general sin disglucemia, siendo estos niveles máximos en los grupos prediabetes y diabetes no diagnosticada. Una posible explicación es el mayor uso de hipolipemiantes en los sujetos con diabetes diagnosticada.

Existe también un incremento progresivo a lo largo de los grupos en los niveles de glucemia en ayunas, glucemia 2 horas tras SOG y HbA1c. Es de destacar que los niveles de Hba1c media en el grupo con diabetes no diagnosticada están prácticamente en el rango de normalidad.

Alrededor del 10% de los sujetos con prediabetes o diabetes no diagnosticada presentaban ya alguna manifestación de ECV al inicio del estudio, siendo este porcentaje solo del 2,1% en la población general con normoglucemia ($p < 0,001$). En el grupo con diabetes diagnosticada, el porcentaje de individuos con ECV al inicio del estudio fue del

17,4%. Sólo un 39,1% de los diabéticos diagnosticados seguían tratamiento con antihipertensivos y un 15,6% con hipolipemiantes.

Tabla 1. Parámetros de riesgo cardiovascular y metabólicos de acuerdo con las diferentes categorías de disglucemia (1998-1999)

	Normoglucemia	Prediabetes	DM 2 desconocida	DM2 conocida	Población total	P-valor
Pacientes (n)	607	296	83	48	1034	<0,001
Hombres (%)	238 (39,2)	160 (54,1)	47 (57,6)	28 (58,3)	473 (45,7)	<0,001
Edad (años)	49,4 ±13	56,5±12	61,5±11,2	65,6±8,6	52,1±13,4	<0,001
Fumadores, (%)	177 (29,2)	65 (22)	19 (22,9)	10 (20,8)	293 (28,3)	<0,001
ECV previa, (%)	12 (2)	19 (6,4)	9 (10,8)	9 (18,8)	49 (4,7)	0,001
Grasa corporal estimada, (%)	43,7 ± 10,3	49,5 ± 10,6	53,9 ± 8,8	52,8 ± 13,3	34,6±8,1	<0,001
IMC (kg/m²)	26,5±4,3	28,9±4,4	30,5±4,8	28,9±5,7	27,6±4,7	<0,001
PAS (mmHg)	127,4±19,4	139,9±21	151,6±21,1	155,3±22,8	134,2±22,1	<0,001
PAD (mmHg)	80,1±12,4	87,5±13,7	91±13,2	91,8±11,6	83,7±13,5	<0,001
Colesterol total(mg/dL)	223,9±40,6	236,4±43,4	240,7±38,4	235,9±95,4	223,45,5	<0,001
Col, HDL (mg/dL)	58,3±14,7	54,2±126	51,8±14,2	51,7±12,9	56,3±14,2	<0,001
Col, LDL (mg/dL)	145,7±36,6	156,3±38,4	158,6±33,5	141,3±30,9	149,6±37,0	<0,001
TG (mg/dL)	102,8±66,1	130,5±65,7	154,3±78,3	152,5±77,8	125,0±61,3	<0,001
FGE (ml/min)	83,1±18,9	73,6±18,1	71,5±17	65,6±19,1	78,6±19,3	<0,001
Glucemia basal (mg/dL)	89,6±6,2	104,6±9,5	123,4±23,3	168±56,2	100,2±23,5	<0,001
HbA1c (%)	5±0,4	5,3±0,4	6±1	7,5±1,7	5,3±0,8	<0,001

*ECV: enfermedad cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica, HDL: high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; TG, triglicéridos; FGE: filtrado glomerular estimado; HbA1c, hemoglobina A1c. Los valores expresan la media ± desviación estándar o el número (porcentaje).

1.1. Diferencias según el género

Los individuos con diabetes tenían significativamente mayor edad, eran varones en su mayoría, no fumadores, no referían hacer ejercicio, con historia de enfermedad cardiovascular, triglicéridos más elevados, mayor porcentaje de grasa corporal y una tasa de filtrado glomerular menor, en comparación con los individuos de los otros grupos (Tabla 2). Entre las diferencias analíticas apreciadas según el sexo destacan edad más elevada, mayor porcentaje de grasa corporal y mayor presencia de enfermedad cardiovascular en mujeres con diabetes vs sin diabetes.

Por otra parte, al valorar los datos medios de control de factores de riesgo cardiovascular divididos por sexos entre personas con DM2 y sin ella, vemos que existen diferencias significativas en cuanto al control tensional y el perfil lipídico. Encontramos así cifras más elevadas en mujeres tanto de presión arterial sistólica como de índice de masa corporal (IMC) y colesterol LDL respecto a los hombres; la cifra media de colesterol total es, sin embargo, inferior en mujeres (Tabla 3). Inicialmente se realiza este análisis únicamente ajustado por edad; de igual forma, cuando añadimos otros factores al análisis (enfermedad cardiovascular previa, tabaquismo, historia de hipertensión arterial, LDL colesterol, FGE e IMC) estas diferencias se modifican mínimamente.

Tabla 2. Parámetros de riesgo cardiovascular y metabólicos de acuerdo con la presencia o ausencia de diabetes durante la primera fase del estudio según el género (1998-1999).

Categoría	No DM2		DM2		Valor estadístico diferencias DM2 vs no DM2	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	P mujeres	P hombres
Número	505	398	56	75	0,003	0,003
Edad (años)	51,9 ±13,3	51,6 ±12,8	64,6 ±11,3	61,9 ±9,7	0,001	0,001
Fumadores	94 (18,7%)	148 (61,2%)	3 (5,4%)	26 (35,1%)	0,733	0,321
ECV previa	7 (1,4%)	24 (6%)	8 (14,3%)	10 (13,3%)	0,001	0,309
HTA conocida	96 (19%)	79 (19,8%)	25 (44,6%)	27 (36,5%)	0,368	0,897
Grasa corporal estimada (%)	39,0 ±6,4	28,1 ± 5,2	44,7 ± 5,4	31,3 ± 5,2	0,001	0,001
IMC (kg/m²)	27,0 ±4,9	27,5 ±3,8	30,9 ± 5,9	29,6 ±4,5	0,001	0,005
TAS (mmHg)	128,8 ±20,5	134,9 ±20,5	153,5 ±25	152,5 ±19,1	0,001	0,001
TAD (mmHg)	80,5 ±12,9	85,2 ±13,3	90,7 ±12,8	91,8 ±12,5	0,001	0,001
Colesterol total (mg/dL)	228,7 ±42	227,0 ±41,7	236,5 ±38	240,7 ±79,4	0,159	0,017
HDL Col (mg/dL)	62 ±14,1	50,6 ±11,3	53,7 ±13,8	50,2 ±13,5	0,001	0,385
LDL Col (mg/dL)	147,2 ±37,6	151,6 ±37,2	151,5 ±32,3	153,2 ±34,6	0,092	0,582
TG (mg/dL)	99,3 ±56	127,9 ±76,1	156,2 ±70,2	260,6 ±940	0,001	0,006
FGE (ml/min)	93,8 ±10,1	62,5 ±12,5	84,3 ±9,7	58,2 ±14,2	0,001	0,007
Glucemia basal (mg/dL)	92,8 ±9,6	96,8 ±10,3	140,2 ±47,8	139 ±41,1	0,001	0,001
HbA1c (%)	5,11 ±0,5	5,2 ±0,46	6,7 ±1,4	6,4 ±1,5	0,001	0,001

*ECV: enfermedad cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica, HDL: high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; TG, triglicéridos; FGE: filtrado glomerular estimado; HbA1c, hemoglobina A1c. Los valores expresan la media ± desviación estándar o el número (porcentaje)

Tabla 3. Diferencias entre personas con DM2 y normoglucemia categorizadas según el sexo, ajustados por edad y multivariante[#] (media DM2 – media normoglucemia).

Categorías*	Diferencia media ajustada por edad		Diferencia media ajustada por multivariante [#]	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
Presión arterial sistólica (mmHg)	14,83 (9,53-20,12)	11,21 (6,34-5,58)	14,46 (9,24-19,6)	9,95 (5,38-14,52)
Colesterol total (mg/dL)	7,32 (3,81-18,46)	12,53 (0,32-25,34)	7,71 (3,03 - 18,45)	14,88 (2,69-27,06)
HDL colesterol (mg/dL)	-8,19 (-12,25- -4,14)	-1,35 (-1,7- 4,39)	-6,9 (-10,9- -2,9)	-1,34 (-4,4-1,71)
LDL colesterol (mg/dL)	8,06 (-2,01- 18,31)	0,49 (-9,23- 10,22)	8,42 (1,38-18,2)	2,58 (-6,62-11,78)
IMC (kg/m²)	2,55 (1,16-3,95)	1,53 (0,5-2,55)	2,25 (0,87-3,36)	1,47 (0,46-2,49)

*HDL: high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; IMC: índice de masa corporal;

Los valores expresan la diferencia de medias, entre paréntesis IC 95%

[#]Previamente ajustado por edad, enfermedad cardiovascular previa, tabaquismo, historia de hipertensión arterial, LDL colesterol, FGE e IMC

2. ESTUDIO DE MORTALIDAD

2.1. Muestra: registro de mortalidad

El registro de mortalidad incluye 1034 individuos (total de los participantes en la primera fase del estudio).

El tiempo de seguimiento incluyó desde diciembre de 1998 hasta la fecha de la muerte o diciembre de 2016.

Durante este tiempo de seguimiento de 18 años se registraron 204 muertes.

La causa de la muerte se clasificó como sigue (Figura 1):

-Muertes de origen cardiovascular (I00-I99, R96) 74 casos (36,3%), desglosadas: enfermedad cardiaca isquémica (I20-I25): 36 casos, enfermedad cerebrovascular (I60-I69): 12 casos, otras muertes de origen cardiovascular (I00-I15, I26-I52, I70-I99, R96): 26 casos.

- Muertes por Cáncer (C00-D48): 72 casos (35,3%).

-Otras causas: 58 casos (28,4%).

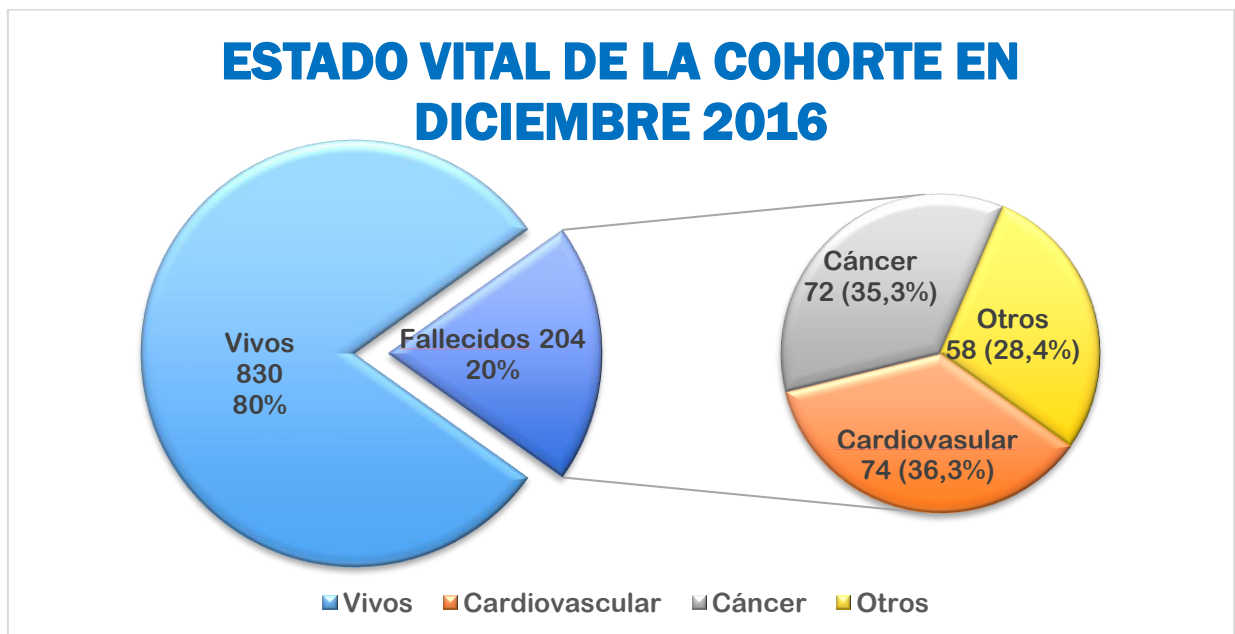


Figura 1: Estado vital de la cohorte en diciembre de 2016

2.2. Riesgo de mortalidad según categorías de disglucemia

En 18 años de seguimiento, 204 (19,8%) personas fallecieron. Los fallecimientos se clasificaron en 3 grupos según la etiología: cardiovascular, 74 (36,3%); cáncer, 72 (35,3%); y otras causas, 58 (28,4%). La tasa bruta de mortalidad por todas las causas fue de 10,96% (IC 95% 9,55-12,57) por 1.000 personas-año. La tasa bruta de mortalidad para las personas sin alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos fue la más baja, comparada con las de las personas con prediabetes, diabetes conocida y diabetes desconocida (Tabla 4, figura 2)

	Normoglucemia	Prediabetes	DM2			Total
			DM2 desconocida	DM2 conocida	DM2 total	
Pacientes (n)	607	296	83	48	131	1034
Fallecimientos (n)	80	62	32	30	62	204
Muertes/1000 personas-año (IC 95%)	7,32 (5,72-8,92)	11,64 (8,74-14,54)	21,42 (14,00-28,84)	34,72 (22,3-47,13)	27,12 (21,14-34,79)	10,96 (9,55-12,57)
HR (IC 95%)	1	1,68 (1,20-2,33)	3,53 (2,34-5,32)	7 (4,60-10,67)	3,82 (2,83-5,15)	
HR ajustado por edad y sexo (IC 95%) para mortalidad por todas las causas	1	1,05 (0,75-1,47)	1,57 (1,04-2,39)	2,20 (1,43-4,00)	1,78 (1,31-2,42)	
HR multivariante para mortalidad por todas las causas	1	0,99 (0,71-1,39)	1,51 (1,00-2,28)	2,02 (1,29-3,16)	1,71 (1,25-2,34)	

Tabla 4. Hazard ratios absolutos y ajustados por multivariante y tasas de mortalidad por todas las causas.

*Previamente ajustado por edad, sexo, enfermedad cardiovascular previa, hábito tabáquico, antecedentes de hipertensión arterial, cifra de colesterol LDL, tasa de filtrado glomerular e índice de masa corporal.

Abreviaturas: DM2, diabetes tipo 2; IC, intervalo de confianza; HR, relación de riesgo.

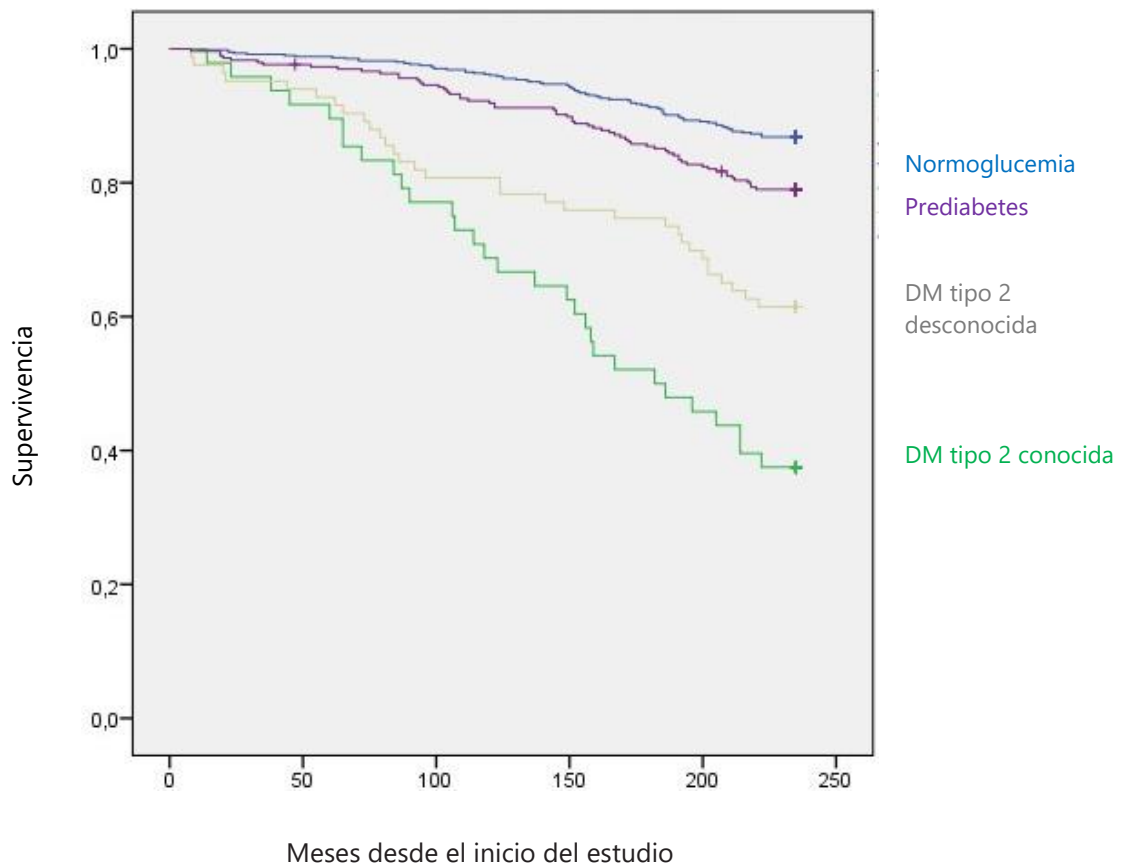


Figura 2. Curva de Kaplan Meier en la que se representa la supervivencia en relación a la categoría de disglucemia.

Los riesgos de mortalidad ajustados por edad y sexo fueron similares en los grupos de normogluemia y prediabetes, y más elevado en individuos con diabetes no diagnosticada; sin embargo, el riesgo no fue tan elevado como las personas con diabetes ya conocida al inicio del estudio (Tabla 4). Tras ajuste multivariable, las personas con DM2 conocida presentaron un HR para mortalidad dos veces más elevado que las personas en el grupo de normogluemia (2,02 [IC 95% 1,29-3,16]); sin embargo, para personas con diabetes no diagnosticada, el riesgo fue 1,51 veces más elevado (IC 95% 1,00-2,28) (Figura 3).

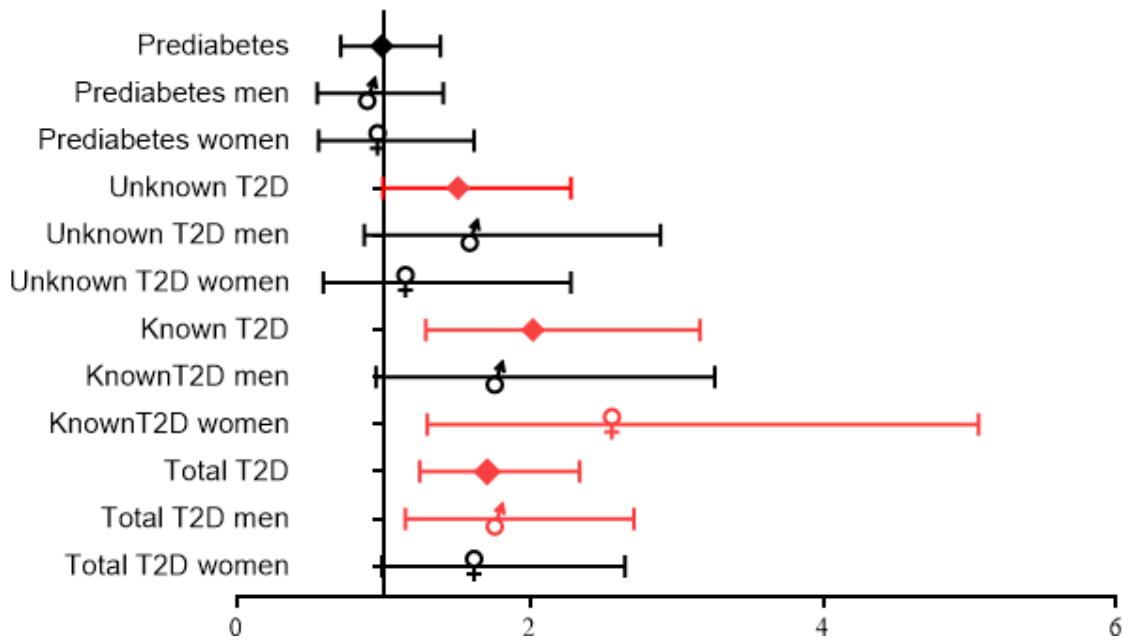


Figura 3. Hazard ratios para mortalidad por todas las causas para los grupos con normoglucemia, prediabetes, diabetes no conocida y DM2 conocida. Modelo ajustado por sexo, edad, índice de masa corporal, historia de enfermedad cardiovascular previa, historia de hipertensión arterial, hábito tabáquico, colesterol LDL y tasa de filtrado glomerular.

El riesgo de mortalidad en aquellas personas con diabetes tipo 2, tanto diagnosticadas como no diagnosticada, frente a aquellos sin alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, fue de 1,71 (IC 95% 1,25-2,34) en el modelo multivariante y de 1,78 (95% IC 1,31-2,42) en el modelo ajustado por edad y sexo.

2.3. Causas de mortalidad, edad y diferencias de género

Los individuos con DM2 presentaron mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y por cáncer a los 18 años de seguimiento. En modelos ajustados, la mortalidad por cáncer fue ligeramente más elevada en sujetos con DM2 conocida y no diagnosticada, mientras que la mortalidad cardiovascular fue más elevada en ambos grupos (Tabla 3)

Tabla 5. Hazard ratios para mortalidad por todas las causas, cardiovascular y por cáncer según categorías de disglucemia.

	Mortalidad por todas las causas			Mortalidad CV			Mortalidad por cáncer		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Categorías de disglucemia									
Normoglucemia	1			1			1		
Prediabetes	0,99	0,71-1,39	0,95	1,07	0,59-1,94	0,83	0,78	0,43-1,40	0,40
• Hombres	0,89	0,55-1,41	0,61	1,35	0,58-3,15	0,49	0,85	0,41-1,75	0,66
• Mujeres	0,96	0,56-1,62	0,87	1,04	0,44-2,50	0,92	0,64	0,23-1,81	0,40
DM2 conocida	2,02	1,29-3,16	0,002	2,79	1,35-5,75	0,006	1,77	0,78-4,03	0,17
• Hombres	1,76	0,95-3,26	0,130	1,66	0,46-5,95	0,44	2,30	0,85-6,22	0,10
• Mujeres	2,56	1,30-5,06	0,007	6,72	2,50-18,07	0,001	1,70	0,36-8	0,50
DM2 no conocida	1,51	1,00-2,28	0,050	1,44	0,67-3,08	0,35	1,33	0,65-2,74	0,43
• Hombres	1,59	0,87-2,89	0,130	2,06	0,60-7,04	0,25	1,68	0,69-4,08	0,25
• Mujeres	1,15	0,60-2,28	0,580	1,93	0,66-5,63	0,23	0,68	0,17-1,81	0,58
DM2 total	1,71	1,25-2,34	0,001	1,82	1,09-3,03	0,027	1,67	0,96-2,90	0,07
• Hombres	1,76	1,15-2,71	0,010	1,57	0,68-3,65	0,29	2,04	1,03-4,04	0,04
• Mujeres	1,62	0,99-2,65	0,055	3,31	1,59-6,89	0,001	1,09	0,38-3,12	0,87

Abreviaturas: CV, cardiovascular; HR, Hazard ratio; IC, intervalo de confianza; DM2 diabetes tipo 2

Los individuos que fallecieron de cáncer eran menores que aquellos que fallecieron por otras causas. Tanto la historia previa de enfermedad cardiovascular como un nivel más elevado de HbA1c y la presencia de hipertensión arterial predijeron sobre todo mortalidad de causa cardiovascular. Sin embargo, el hábito tabáquico fue el mayor factor predisponente a la mortalidad debida al cáncer (ver tabla 6).

Tabla 6. Diferencias en parámetros metabólicos y analíticos en función de las causas de mortalidad.

	Mortalidad CV (74)	Mortalidad por cáncer (72)	Mortalidad por otras causas (58)	P
Edad al fallecimiento, años	77,64±9,78	73,75±10,95	77,91±11,65	0,041
eGFR (ml/min)	68,40±18,13	69,01±16,28	69,32±16,49	0,453
Colesterol LDL (mg/mL)	160,58±45,75	149,15±42,86	156,47±42,13	0,291
IMC (kg/m²)	28,87±5,33	28,11±4,14	28,65±4,41	0,602
HbA1c (%)	6,03±1,56	5,43±0,83	5,53±1,14	0,007
ECV previa (n, %)	18 (24,3)	8 (11,1)	4 (6,9)	0,011
Hombres (n, %)	35 (47,3)	47 (65,3)	29 (50)	0,07
Fumadores (n, %)	11 (14,9)	19 (26,4)	8 (13,8)	0,08
HTA previa (n, %)	39 (52,7)	24 (33,3)	17 (29,3)	0,01
Sedentarios (n, %)	70 (94,6)	64 (88,9)	52 (89,6)	0,43
PAS (mmHg)	151,35±20,65	148,74±22,16	144,36±25,24	0,21
PAD (mmHg)	88,62±13,27	89,64±14,87	86,60±13,86	0,46
Colesterol total (mg/dL)	240,59±50,04	227,42±47,03	241,31±45,85	0,16
Colesterol HDL (mg/dL)	53,02±13,20	53,87±14,23	58,30±14,40	0,08
Triglicéridos (mg/dL)	141,04±77,22	123,39±56,70	132,69±70,25	0,31
Grasa corporal estimada (%)	37,40±8,73	34,21±8,50	36,80±8,55	0,06

CV, cardiovascular; eGFR, filtrado glomerular estimado; LDL, lipoproteína de baja densidad; IMC, índice de masa corporal; ECV, enfermedad cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; HDL, lipoproteína de alta densidad.

Seguimiento y acontecimientos mortales

Durante el período de 18 años de seguimiento, 204 (19,8%) personas fallecieron (93 mujeres y 111 varones). Las causas de muerte fueron: origen cardiovascular, 74 (39 mujeres y 35 varones; 36,3%); cáncer, 72 (25 mujeres y 47 varones; 35,3%); otras causas, 58 (28,4%). Para todo el grupo de estudio, la tasa bruta de mortalidad (TM) por todas las causas fue del 10,96 (IC del 95%: 9,55-12,57) por 1.000 personas-año. Calculamos las tasas de mortalidad por subgrupos y objetivamos que la menor tasa se obtenía, como esperábamos, en el grupo de mujeres sin diabetes (7,37 (IC 95% 5,7-9,4) frente a 10,3 (IC 95% 8,1-13,0) en varones). Por ello, consideramos el grupo de mujeres sin DM como el de referencia.

Tanto en el grupo de personas con DM2 como en la muestra total, las mujeres obtuvieron una tasa de mortalidad menor (ver tabla 7) que los varones, si bien es cierto que, cuando acontece la DM2, esta diferencia se atenúa, siendo la TM de 25,8 (IC 95% 16,8-37,8) en mujeres frente a 26,7 (IC 95% 18,7-36,9) en varones.

Tabla 7. Características epidemiológicas y tasa de mortalidad por grupos según presencia o ausencia de DM2 y total

	No DM2			DM2			Muestra total		
	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total
Número total (n)	505	398	903	56	75	131	561	473	1034
Fallecidos (n)	67	75	142	26	36	62	93	111	204
Fallecidos/1.000 personas-año (IC 95%)	7.37 (5.7-9.4)	10.3 (8.1-13.0)	8.7 (7.4-10.3)	25.8 (16.8-37.8)	26.7 (18.7-36.9)	26.29 (20.2-33.3)	9.2 (7.4-11.3)	13.0 (10.7-15.7)	10.96 (9.55-12.57)

El hazard ratio (HR) para mortalidad por todas las causas en aquellos con DM2 versus aquellos en el grupo normoglucemia (NG) fue de 1,65 (1,21-2,26) en el modelo multivariante, y 1.83 (1.35-2.48) en el modelo ajustado por edad y sexo (ver tabla 8).

El HR para mortalidad por todas las causas en personas con diabetes en comparación con las del grupo con normoglucemia fue similar en ambos sexos (1.63 frente a 1.64). Sin embargo, esta similitud desaparece si desglosamos la mortalidad total en sus causas posibles. En lo que respecta a la mortalidad cardiovascular, el hazard ratio (HR) en mujeres con DM2 fue de 3,06 (IC del 95% 1,44-6,47), frente a 1,49 (IC del 95% 0,64-3,46) en los hombres con la misma condición. El HR para mortalidad por cáncer es ligeramente mayor en varones (ver tabla 8) con DM2 que en mujeres con DM2.

Destaco que las personas con historia de enfermedad cardiovascular tienen un riesgo más elevado de mortalidad por cualquier causa (especialmente cardiovascular), alcanzando la significación estadística. Los HRs para personas con DM2 ya conocida comparados con los del grupo de normoglucemia fueron más elevados en mujeres que en varones (2,56 vs 1,76). Los varones con DM2 diagnosticada durante el estudio presentaron mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que los varones con DM2 ya conocida.

Tabla 8. Hazard ratios crudos y ajustados por edad y sexo y multivariante*.

*Previamente ajustado por edad. enfermedad cardiovascular previa. tabaquismo. historia de hipertensión arterial. LDL colesterol. FGE e IMC.

	No DM2		DM2		
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Total
HR (IC 95%) no ajustado	1	1.48 (1.07-2.06)	4.65 (2.96-7.33)	3.09 (2.08-4.61)	3.82 (2.83-5.15)
HR ajustado por edad (IC 95%)	1	1.77 (1.27-2.46)	1.78 (1.11-2.84)	1.66 (1.11-2.48)	1.83 (1.35-2.48)
HR para mortalidad por todas las causas ajustado* (IC 95%)	1	1.99 (1.01-3.92)	1.66 (1.03-2.65)	1.64 (1.09-2.48)	1.65 (1.21-2.26)
HR para mortalidad cardiovascular ajustado* (IC 95%)	1	1.24 (0.33-4.66)	3.06 (1.44-6.47)	1.49 (0.64-3.46)	1.69 (1-2.88)
HR para mortalidad por cáncer ajustado* (IC 95%)	1	5.23 (1.95-14.03)	1.24 (0.39-3.9)	1.92 (1.01-3.67)	1.68 (1-2.93)

El HR para mortalidad cardiovascular en mujeres con DM2 conocida fue de 6,72 (IC 95% 2,5-18,07) vs 1.66 (IC 95% 0,46-5,95) en varones con la misma condición.

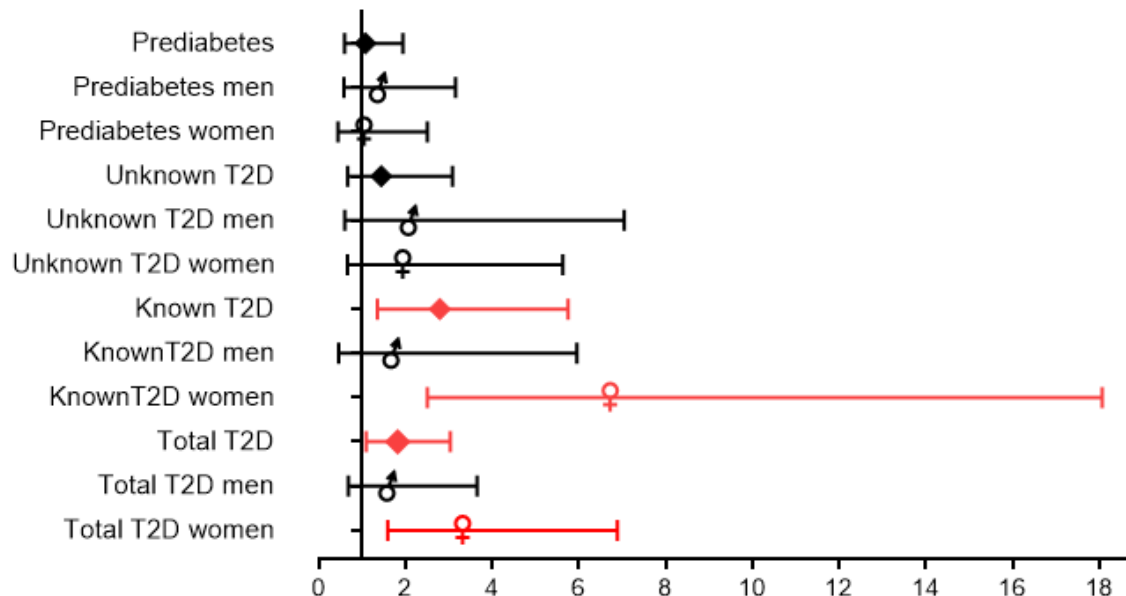


Fig 4. HR (95% CI) para mortalidad cardiovascular en función del sexo y la presencia de diabetes ya conocida o no.

Encontramos también un incremento de la mortalidad por cáncer en personas con DM2 conocida, especialmente en varones; sin alcanzarse la significación estadística (Figura 5)

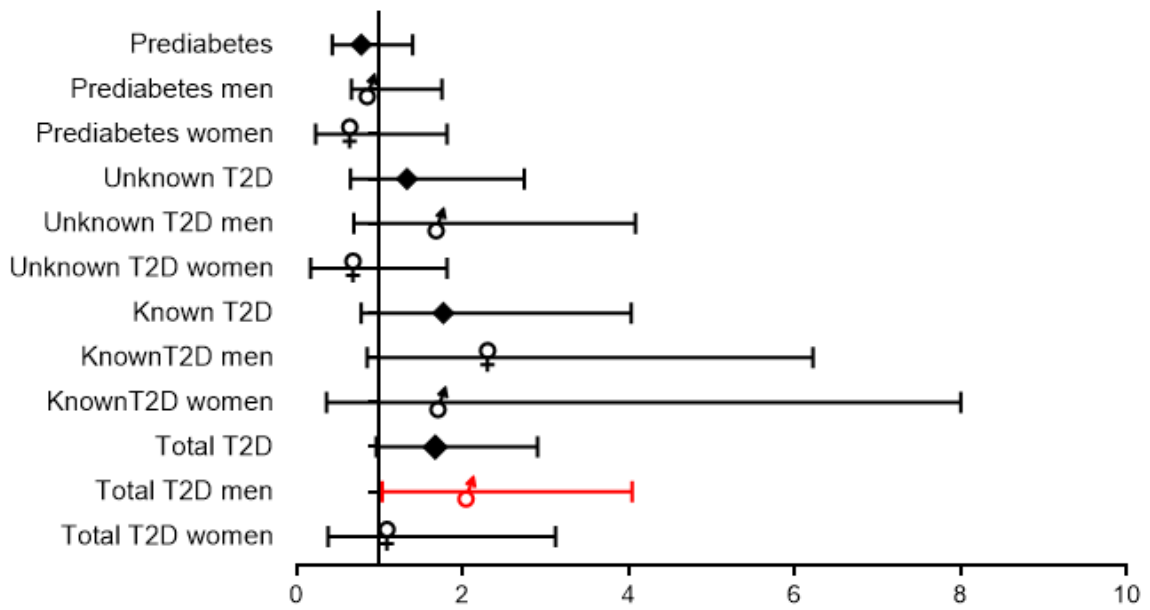


Figura 5. HR (95% CI) para mortalidad por cáncer en función del género y la presencia o ausencia de DM2 ya conocida o diagnosticada durante el estudio.

Peso de la diabetes como factor de riesgo en función de la edad.

Las personas menores de 45 años con DM2 (tanto diagnosticada como no conocida) presentaron un riesgo de mortalidad por cualquier causa atribuible a la diabetes mucho más elevado que las personas de la misma edad que pertenecían al grupo de normoglucemia. Este riesgo disminuye conforme aumenta la edad (tabla 9)

Tabla 9. Hazard ratios (intervalo de confianza 95%) para mortalidad por todas las causas en personas con diabetes tipo 2 en función de grupos de edad.

	DM2 total		DM2 conocida		DM2 no conocida		N
	HR ajustado para mortalidad por todas las causas (IC 95%)	N [†] n	HR ajustado para mortalidad por todas las causas (IC 95%)	N [†] n	HR ajustado para mortalidad por todas las causas (IC 95%)	N [†] n	
30-45 años	15,91 (2,4-105,58)	2 10	38,02 (2,79-518,33)	1 1	8,19 (0,6-111,85)	1 9	338
45-60 años	1,48 (0,5-4,36)	7 30	3,67 (0,76-17,68)	3 8	0,81 (0,22-2,97)	4 22	323
≥60 años	1,64 (1,16-2,31)	53 91	1,94 (1,19-3,18)	26 39	1,4 (0,86-2,29)	27 52	373

N[†]: Número de fallecimientos por grupo de edad.

Abreviaturas: DM2, diabetes tipo 2; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza.

2.4 Relación entre estimación de grasa corporal y mortalidad

La estimación de grasa corporal según CUN-BAE se expresó en media (desviación estándar); 39,60 (6,51%) en mujeres y 28,56 (5,58%) en varones. El 76,7% de los varones presentaban sobrepeso u obesidad (IMC >25 kg/m²), comparados con el 63,4% de mujeres. Si utilizamos la estimación CUN-BAE, este porcentaje se incrementa hasta más del 90% en ambos sexos (ver tabla 10).

Tabla 10. Clasificación según CUN-BAE e IMC en normopeso, sobrepeso u obesidad.

	CUN-BAE n (%)			IMC n (%)		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
Normopeso	26 (5,5)	41 (7,3)	67 (6,5)	110 (23,3)	205 (36,5)	315 (30,5)
Sobrepeso	82 (17,3)	102 (18,2)	184 (17,8)	246 (52,0)	205 (36,4)	451 (43,6)
Obesidad	365 (77,1)	418 (74,3)	783 (75,7)	117 (24,7)	151 (26,9)	268 (25,9)

*CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator; IMC, índice de masa corporal

2.4.1. Relación entre CUN-BAE e IMC y mortalidad total y específica

En 18 años de seguimiento, 204 individuos (16,6% de las mujeres y 23,5% de los varones) fallecieron. Podemos apreciar que valores basales tanto de IMC como de %GC determinantes de obesidad (>30 kg/m² para IMC y >25% en hombres y >35% en mujeres para CUN-BAE) tienen mayor presencia en los datos de individuos fallecidos (ver tabla 11).

Tabla 11. Características antropométricas según status vital de la población.

STATUS VITAL DE LA POBLACIÓN		Hombres		Mujeres		Total	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE
Fallecidos (todas las causas)	N 204						
CUN-BAE (% GC)		29,6	4,7	43,9	5,0	36,1	8,6
IMC (kg/m ²)		27,9	4,0	27,0	5,0	28,5	4,7
Fallecidos causa cardiovascular	N 74						
CUN-BAE (% GC)		30,0	4,7	44,0	5,6	37,4	8,7
IMC (kg/m ²)		27,6	3,8	30,0	6,3	28,9	5,3
Fallecidos causa cáncer	N 72						
CUN-BAE (% GC)		29,1	4,8	43,9	4,4	34,2	8,5
IMC (kg/m ²)		27,2	4,0	29,8	4,0	28,1	4,1
Vivos	N 830						
CUN-BAE (% GC)		28,3	5,4	38,8	6,4	34,2	7,9
IMC (kg/m ²)		27,9	4,0	27,0	5,0	27,4	4,6

*CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator; IMC, índice de masa corporal

El coeficiente de determinación entre IMC y CUN-BAE fue de $R(2) = 0.67$, mejorando si se incluía al sexo y edad en la ecuación ($R(2) > 0.90$).

La tabla 4 muestra el HR para mortalidad por todas las causas, cardiovascular y por cáncer para el incremento de 1% en IMC o CUN-BAE al inicio del estudio en análisis no ajustado (Modelo 1); y tras el ajuste (Modelo 2) por hábito tabáquico, antecedente de hipertensión arterial, presencia de DM y enfermedad CV previa, añadido a la edad (y el sexo en análisis para la población total).

En la población total, el HR para mortalidad por todas las causas fue más elevado para IMC que para CUN-BAE en el modelo no ajustado pero, tras ajustar por los factores anteriormente descritos, el HR es mayor según CUN-BAE (ver tabla 12).

En cuanto a la mortalidad cardiovascular y por cáncer, tanto en el modelo 1 como en el 2 el HR fue similar en las dos mediciones.

Sin embargo, en el análisis estratificado por sexos, encontramos diferencias entre los riesgos obtenidos con CUN-BAE y con IMC. En mujeres, el incremento en %GC se asoció con un incremento del riesgo de mortalidad por todas las causas y de causa cardiovascular. Sin embargo, en varones no objetivamos este hecho de forma estadísticamente significativa si se aplica el modelo 2.

Aplicando el modelo 2, un incremento de un 1% en CUN-BAE en mujeres se asocia con un incremento del 8% de riesgo de mortalidad cardiovascular; sin embargo, este hecho no se aplica a varones (no es estadísticamente significativo). Aplicando el valor según IMC, el riesgo desciende al 6% en mujeres.

En todas las categorías estudiadas, el patrón de resultados fue bastante similar para IMC y CUN-BAE. No obstante, si consideramos datos de población total en conjunto aplicando el modelo 2, el riesgo de mortalidad por todas las causas y cardiovascular es significativamente mayor según incrementa el CUN-BAE, algo que no ocurre según IMC.

Cuando comparamos las asociaciones de CUN-BAE en varones vs mujeres (en modelo 2), obtenemos una asociación más consistente entre incremento tanto de CUN-BAE como de IMC y mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en mujeres que en varones (1,08 y 1,06 en mujeres vs 1,02 y 0,98 en hombres, respectivamente).

En cuanto a la mortalidad por cáncer, el incremento de 1% tanto en IMC como en CUN-BAE se asocia con un incremento de en torno al 9% de mortalidad atribuible al cáncer. Esto no ocurre en varones.

		TOTAL 18612 personas-año seguimiento				HOMBRES 8514 personas-año seguimiento				MUJERES 10098 personas-año seguimiento			
		CUN-BAE		IMC		CUN-BAE		IMC		CUN-BAE		IMC	
		HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	95% IC	HR	95% IC	HR	95% IC	HR	95% IC
Mortalidad total	N 204												
Modelo 1		1,03	1,00-1,04	1,05	1,02-1,07	1,04	1,00-1,07	0,98	0,94-1,03	1,12	1,08-1,55	1,08	1,05-1,11
Modelo 2		1,02	1,00-1,03	1,00	0,97-1,04	1,00	0,97-1,05	0,97	0,92-1,01	1,07	1,03-1,11	1,04	1,00-1,09
Mortalidad cardiovascular	N 76												
Modelo 1		1,05	1,02-1,08	1,06	1,02-1,11	1,06	0,99-1,12	0,99	0,91-1,07	1,13	1,07-1,18	1,09	1,04-1,14
Modelo 2		1,02	0,99-1,06	1,02	0,97-1,07	1,02	0,96-1,08	0,98	0,91-1,07	1,08	1,00-1,14	1,06	0,99-1,18
Mortalidad por cáncer	N 72												
Modelo 1		1,00	0,97-1,03	1,03	0,98-1,08	1,02	0,97-1,08	0,96	0,89-1,03	1,13	1,06-1,2	1,09	1,02-1,15
Modelo 2		0,99	0,96-1,02	1,00	0,94-1,05	0,99	0,93-1,05	0,94	0,88-1,02	1,09	1,01-1,17	1,05	0,96-1,15

Tabla 12. HR e IC 95% para mortalidad por todas las causas y específica cardiovascular y por cáncer por tramos de 1% en IMC y CUN-BAE basales en la población del Estudio Asturias (datos obtenidos en 1998). Destaco en rojo la significación estadística.

Notas: Modelo 1: análisis no ajustado; Modelo 2: Ajustado según hábito tabáquico, antecedente de hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular previa y presencia de diabetes mellitus, añadiendo edad (y sexo si análisis estratificado) para IMC.

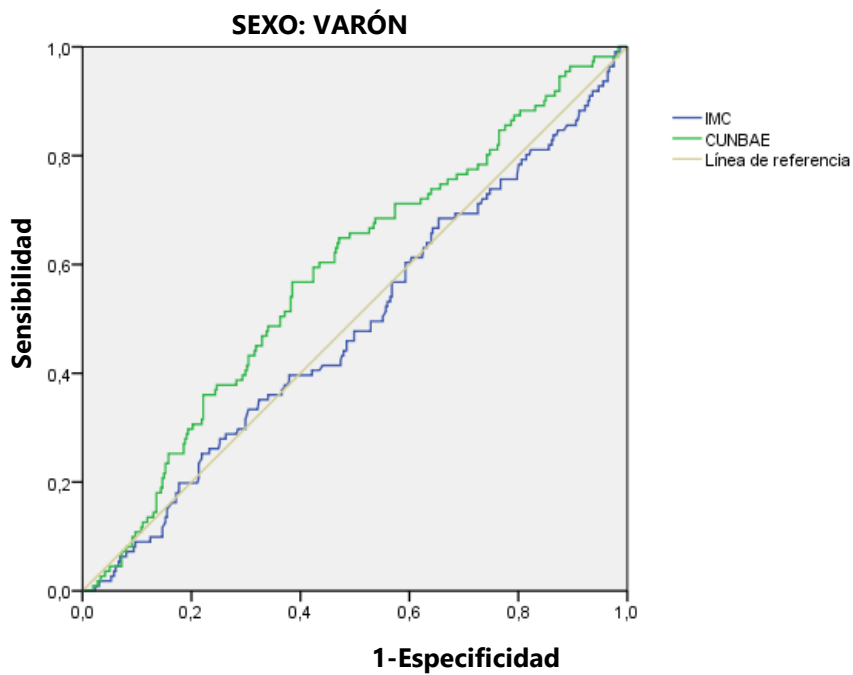
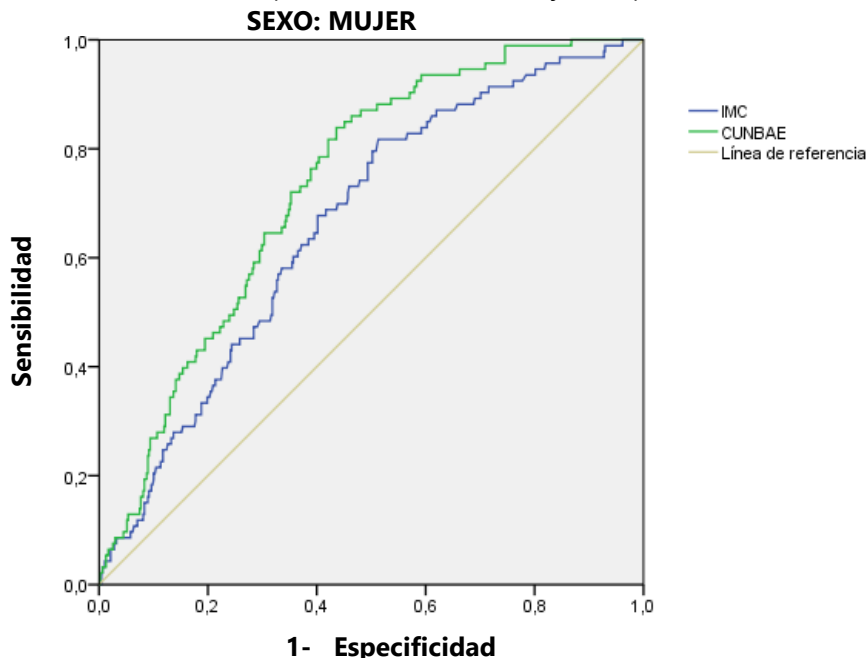
Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; IC, intervalo de confianza; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-Estimador de adiposidad corporal; HR, Hazard Ratio

Curvas ROC y mortalidad total

El análisis de las curvas ROC (Figuras 6 y 7, tabla 13), muestra que el porcentaje (%) de grasa según CUN-BAE es más adecuado que el IMC para determinar el riesgo de mortalidad tanto en mujeres (Figura 6), como en hombres (Figura 7), considerando el criterio de mayor área bajo la curva o de la curva más cercana al punto de sensibilidad y especificidad de 100%.

Escogiendo un valor de % grasa según CUN-BAE cercano a 41 en mujeres (sensibilidad (S) = 74%; especificidad (E) 72%) y 29,3 en hombres (S = 57,6%; E = 57,1%) obtenemos un mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad. En cuanto al IMC, los valores óptimos serían 28,4 kg/m² en mujeres (S = 68% y E = 60%) 27,1 kg/m² (S 51%, E 51%) en hombres.

Figuras 6 y 7. Curvas COR comparando la asociación según sexos de IMC y % de grasa corporal según CUN-BAE con mortalidad por todas las causas. Debajo se expone tabla 13 con datos detallados.



	CUN-BAE		IMC	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Área	0,58	0,73	0,49	0,66
IC 95%	0,52-0,64	0,68-0,78	0,42-0,55	0,61-0,72
P valor	0,009	0,000	0,69	0,000

* IMC, índice de masa corporal; IC, intervalo de confianza; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra- Estimador de adiposidad corporal; HR, Hazard ratio

3. EVOLUCIÓN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

3.1. Tras 6 años (2010-2016)

Tenemos datos tanto antropométricos como analíticos de 159 personas que colaboraron tanto en 2010 como en 2016 (73 varones y 86 mujeres).

Tras hacer una reevaluación de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en nuestra población objetivamos un incremento de las mismas, con una tasa de incidencia de 8,33%, 14,1% y 7,2% para HTA, Dislipemia y DM tipo 2 en estos 6 años (Tabla 13).

	HTA conocida	Tto HTA	DL conocida	Tto DL	DM conocida	Tto DM
2010	39 (24,53%)	39 (100%)	60 (37,5%)	40 (66,6%)	20 (12,6%)	19 (95%)
2016	49 (30,82)	46 (93,8%)	74 (46,3%)	60 (81,1%)	30 (18,8%)	28 (93,3%)

Tabla 13. Prevalencia de HTA, DL y DM en la población en los 6 años de seguimiento y pacientes que recibían tratamiento para las mismas. (entre paréntesis prevalencia y porcentaje de pacientes tratados).

En cuanto a los parámetros analíticos, objetivamos los siguientes resultados (Tabla 14):

Media variables	2010	2016	P (diferencia)
TAS (mmHg) N= 159	130,53 (15,2)	139,49 (22,2)	<0,001
TAD (mmHg) N= 159	79,76 (8,2)	81,97 (11,3)	0,011
PESO (kg) N= 158	74,75 (15,33)	74,40 (15,81)	0,499
CINTURA (cm) N= 158	91,22 (14,24)	95,63 (14,99)	<0,001
CADERA (cm) N= 157	102,67 (9,89)	106,61 (10,70)	<0,001
GLC (mg/dL) N= 111	97,32 (20,19)	98,39 (22,36)	0,617
CT (mg/dL) N= 113	213,71 (35,94)	202,50 (40,31)	<0,001
HDL (mg/dL)	58,42 (14,98)	58,93 (16,53)	0,555

N=113			
LDL (mg/dL) N=113	113,17 (31,92)	121,41 (25,07)	<0,001
TG (mg/dL) N=114	108,67 (47,66)	115,45 (57,23)	0,139
HBA1C % N=115	5,64 (0,63)	5,69 (0,76)	0,295
GLC2H (mg/dL) N=99	98,94 (29,99)	105,77 (31,23)	0,035

Tabla 14. Variaciones en cuanto a las características analíticas y antropométricas más representativas de la población. Valor p calculado según T student para muestras pareadas. TAS: tensión arterial sistólica, TAD tensión arterial diastólica, GLC glucemia, CT colesterol total, HDL partículas de colesterol de densidad elevada, LDL partículas de colesterol de densidad baja, TG triglicéridos, HbA1c hemoglobina glicosilada, Glc2h, glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa (75g)

Encontramos diferencias estadísticamente significativas (p 0,05) en el control de la tensión arterial, los perímetros corporales, el colesterol total y LDL, y la glucemia a las dos horas de la sobrecarga oral de glucosa.

De las 33 personas con HbA1c entre 5,7 y 6,5% no conocidas diabéticas, sólo 10 (30,33%) presentaban glc 140-200 mg/dL tras la SOG, no existiendo así correlación entre dichos parámetros.

No se objetivaron diferencias en el control glucémico de las personas diabéticas en los 6 años de seguimiento, siendo HbA1c media en 2010 de 6,37% y, en 2016, de 6,24%.

No hubo ningún nuevo diagnóstico de diabetes en el estudio de campo.

3.2. Tras 18 años (1998-2016)

De las 1.034 personas que participaron inicialmente en el Estudio Asturias (1998), 147 colaboraron también en 2016. La edad media de esta pequeña muestra es 50,04 años (DE 12,30), 86 mujeres (58,7%) y 61 varones.

En la Tabla 15 y Figura 6 se muestran los valores medios de los factores de riesgo evaluados tras 18 años de seguimiento. Destaca un incremento de casi todos ellos: 13.39 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) ($p < 0.001$), 2.97 kg de peso (< 0.001), 3.7 mg/dL de glucemia basal (< 0.001), y casi 15 mg/dL de triglicéridos (< 0.001), y una disminución de colesterol total de 22.73 mg/dL (< 0.001) y de 26.67 mg/dL, de colesterol LDL (< 0.001).

Tabla 15. Valores medios de factores de riesgo cardiovascular al inicio del estudio y en 2016.

	1998	2016	Diferencia	DE	p
TAS (mmHg)	125.55	135.94	13.39	19.92	<0.001
TAD (mmHg)	79.71	81.41	1.69	14.47	0.16
Peso (kg)	71.43	74.41	2.97	8.85	<0.001
IMC (kg/m²)	27.06	28.18	1.12	0.28	<0.001
Colesterol total (mg/dL)	224.45	201.71	-22.73	49.20	<0.001
Colesterol LDL (mg/dL)	147.44	120.81	-26.67	45.26	<0.001
Colesterol HDL (mg/dL)	58.25	59.34	1.09	10.93	0.23
TAG (mg/dL)	113.54	96.47	14.62	50.08	0.001
Glc (mg/dL)	96.46	100.19	3.73	27.30	0.100
Glucemia 2h (mg/dL)	96.12	107.37	11.25	3.49	0.002
HbA1c (%)	4.78	5.71	0.93	0.44	<0.001

Figura 8. Evolución de factores de riesgo cardiovascular tras 18 años

Por otro lado, valorando la prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular y los cambios sucedidos en los 18 años de seguimiento, en el conjunto de la población se objetivó un incremento claro de la prevalencia tanto de hipertensión arterial, que pasó de un 10.8 a un 31.75% ($p < 0.001$), como de dislipemia (de un 20 a un 40%), de obesidad, que pasa de un 20 a un 28% ($p 0.005$) y de diabetes mellitus (incidencia de 25 nuevos diagnósticos en el transcurso del estudio, que corresponde a un 16% de prevalencia en 2016) (ver tabla 16).

Tabla 16. Variación de prevalencias de factores de riesgo cardiovascular en ambos sexos en los dos cortes del estudio

	1998	2016	Diferencia	p
Fumadores, n	35 (23,65)	14 (9,46)	-19 (14,19)	0,001
Sedentarios, n	107 (72,30)	125 (84,46)	18 (12,16)	<0,001
Diagnóstico de HTA, n	16 (10,8)	47 (31,75)	31 (20,95)	<0,001
Diagnóstico de dislipemia	31 (20,94)	60 (40,54)	29 (19,6)	<0,001
Diagnóstico de DM	0	25 (16,89)	25 (16,89)	<0,001
ECV previa	4 (2,70)	8 (5,40)	4 (2,70)	<0,001
Obesidad, n	29 (19,59)	42 (28,38)	13 (8,79)	0,005
Sobrepeso, n	67 (45,3)	69 (46,6)	2 (1,3)	0,739

Por el contrario, se objetiva una disminución del tabaquismo en la población (de un 23 a un 9.46%).

Tabla 17. Cifras de parámetros de control de factores de riesgo cardiovascular en varones

	1998	2016	Diferencia	DE	p
TAS (mmHg)	128.06	140.34	12.28	20.46	<0.001
TAD (mmHg)	80.98	81.86	0.89	14.81	0.64
Peso (kg)	78.34	81.60	3.26	9.25	0.008
IMC (kg/m2)	27.34	28.47	1.13	3.21	0.008
Colesterol total (mg/dL)	217.03	185.44	-31.59	43.47	<0.001
Colesterol LDL (mg/dL)	144.18	110.80	-33.37	38.97	<0.001
Colesterol HDL (mg/dL)	50.04	51.53	1.49	10.85	0.293
TAG (mg/dL)	118.13	121.69	3.55	59.50	0.644
Glc (mg/dL)	99.98	105.77	5.78	32.30	0.070
Glucemia 2h (mg/dL)	98.54	115.86	20.32	32.30	<0.001
HbA1c (%)	4.88	5.82	0.93	0.50	<0.001

Tabla 18. Cifras de parámetros de control de factores de riesgo cardiovascular en mujeres

	1998	2016	Diferencia	DE	p
TAS (mmHg)	123,76	137,35	14,18	19,62	<0,001
TAD (mmHg)	78,81	81,08	2,26	14,27	0,144
Peso (kg)	66,53	69,30	2,77	8,60	0,004
IMC (kg/m2)	26,85	27,97	1,11	3,50	0,004
Colesterol total (mg/dL)	229,71	213,28	-16,44	52,44	0,004
Colesterol LDL (mg/dL)	149,81	128,07	-21,44	48,97	<0,001
Colesterol HDL (mg/dL)	63,97	64,79	0,81	11,04	0,496
TAG (mg/dL)	85,29	107,75	22,46	40,32	<0,001
Glc (mg/dL)	93,96	96,23	2,27	28,97	0,470
Glucemia 2h (mg/dL)	96,47	102,31	5,83	35,29	0,198
HbA1c (%)	4,71	5,64	0,92	0,41	<0,001

*Obesidad y sobrepeso: el porcentaje de pacientes en obesidad se incrementa en la población de un 20 hasta casi un 30% en 2016, probablemente reflejando el incremento del sedentarismo declarado, que suele darse con el paso del tiempo. En cuanto a la distribución por sexos, se puede observar que el incremento de obesidad en la cohorte tiene lugar sobre todo a expensas del sexo masculino, en el que prácticamente se duplica la población obesa.

*Presión arterial diastólica y sistólica: la media de los valores absolutos de presión arterial sistólica se incrementa en casi 14 mm Hg en el evolutivo, en consonancia con el incremento de diagnósticos de hipertensión arterial, pasando de una prevalencia del 10% en 1998 al 30% en 2016. No hay diferencias en cuanto a la presión arterial diastólica media con el paso de los años. En el análisis por sexos, vemos que el incremento en la prevalencia tiene lugar sobre todo en el sexo masculino. Destacamos que ambos valores de presión sistólica media (tanto en 1998 como en 2016) son menores de 140 mm de Hg.

*Lípidos: la media de colesterol se sitúa por encima de 200 mg/dL en los dos cortes, aunque disminuye ostensiblemente desde 1998 hasta 2016. Este hecho refleja el incremento en tratamiento hipolipemiante en la población, ya que la prevalencia de dislipemia se duplica en el transcurso de los años. Este incremento tiene lugar sobre todo en la población femenina. En el corte realizado en 2016, las cifras de colesterol total y LDL son claramente más elevadas en mujeres que en varones.

Colesterol HDL: hay escasas variaciones en las determinaciones medias de colesterol HDL a través del período estudiado, sin alcanzarse la significación estadística.

Triglicéridos: los niveles medios disminuyen con el paso del tiempo, siendo por debajo de 100 mg/dL en la determinación de 2016

Al estudiar las variaciones en cuanto al sexo (Tabla 19), se objetivó que la prevalencia de hipertensión arterial aumentó de forma significativa tanto en varones como en mujeres, siendo en varones de mayor envergadura. La prevalencia de diabetes y obesidad se incrementó en mayor grado en varones.

Con relación al consumo de tabaco, su prevalencia disminuyó tanto en hombres como en mujeres, pero el descenso fue más llamativo en los hombres. En la tabla 19 se pueden observar las prevalencias de los diferentes factores de riesgo, tanto en hombres como en mujeres, en los dos periodos del estudio.

Tabla 19. Diferencias según el género prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

	Varones			Mujeres		
	1998	2016	p	1998	2016	p
Fumadores, n	21 (34,44)	6 (9,83)	0,001	14 (16,09)	8 (9,19)	0,001
Sedentarios, n	39 (63,93)	52 (85,24)	0,001	67 (77,01)	71 (81,61)	0,001
Diagnóstico de HTA, n	8 (13,11)	26 (42,62)	0,001	8 (9,19)	21 (24,14)	0,001
Diagnóstico de dislipemia	14 (22,95)	19 (31,14)	0,001	17 (19,54)	41 (47,12)	0,001
Diagnóstico de DM	0	16 (26,23)	0,001	0	9 (10,34)	0,001
ECV previa	4 (6,55)	4 (6,55)	0,001	0	4 (4,60)	0,001
Obesidad, n	9 (14,75)	18 (29,51)	0,013	20 (22,99)	24 (27,59)	0,157
Sobrepeso, n	38 (62,3)	34 (55,7)	0,346	29 (33,3)	35 (40,2)	0,157

3.3. Grado de control de hipertensión arterial y dislipemia conocidas y comparación con la población sana

Hemos querido comparar también los datos medios de tensión arterial (tanto sistólica como diastólica), y de parámetros lipídicos (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos) de las personas con hipertensión arterial y dislipemia declaradas en los dos cortes, frente a las personas sanas (Tabla 20). Todas las personas que habían declarado esos diagnósticos estaban con tratamiento farmacológico.

Tabla 20. Media de parámetros en poblaciones con factores de riesgo conocidos y tratados en las 2 reevaluaciones

	1998			2016		
	AP positivos Media, DE	AP negativos Media, DE	p	AP positivos Media, DE	AP negativos Media, DE	p
HTA, n	16	131		47	100	
TAS, mmHg	150,1 (16,5)	122,6 (15)	0,05	146,1 (17,3)	135,5 (19,3)	0,05
TAD, mmHg	94,4 (12,2) 16	77,9 (11,3) 132	0,05	83,8 (9,6) 47	80,3 (10,7) 101	NS
Dislipemia, n	31	116		60	87	
Colesterol total, mg/dL	250,0 (33,5)	217,7 (37,8)	0,05	199,4 (48,3)	203,3 (33,4)	NS
Colesterol HDL, mg/dL	55,1 (13,1)	59,2 (16,4)	NS	60,2 (18,3)	58,8 (15,8)	NS
Colesterol LDL, mg/dL	174,6 (32,3)	140,2 (32,4)	0,05	117,0 (43)	122,8 (28,6)	NS
Triglicéridos mg/dL	110,7 (60)	95,6 (47,5)	NS	116,6 (62,8)	111,4 (51,3)	NS

AP, antecedentes personales; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica.

En rojo se objetivan los datos estadísticamente significativos.

Teniendo en cuenta estos datos y, a pesar de que todas las personas que declaraban el diagnóstico estaban ya en tratamiento farmacológico, las cifras de tensión arterial sistólica tanto en 1998 como en 2016 fueron, en promedio, superiores a 140 mmHg; sin embargo, en cuanto a presión arterial diastólica, se consigue el objetivo de menor de 90 mmHg únicamente en la población tratada en 2016. Las personas sin hipertensión arterial conocida tienen cifras más bajas tanto de presión arterial sistólica como diastólica en 1998 ($p < 0,05$); en 2016 esta afirmación sólo se cumple en cuanto a presión arterial sistólica.

En cuanto al perfil lipídico en función del diagnóstico previo de dislipemia, hay menos diferencias que en el dato de hipertensión arterial. Destaco que sólo 7 de las 31 personas que declararon el diagnóstico de dislipemia (22,5%) en 1998 seguían algún tipo de tratamiento farmacológico; sin embargo, en 2016, las 60 personas que declararon el diagnóstico seguían algún tipo de tratamiento. Las cifras medias de colesterol total y colesterol LDL en la población con dislipemia conocida en 1998 fueron estadísticamente más elevadas que las de la población sana. Esto no ocurre en 2016, cuando las cifras son similares.

3.4. Control de factores de riesgo cardiovascular en la población diabética en 2016

En los 18 años de seguimiento, hubo 24 nuevos diagnósticos de diabetes. Hemos querido conocer el grado de control de otros factores de riesgo cardiovascular en la población diabética.

- Dislipemia:
 - o Colesterol LDL: media 95.6 mg/dL (DE 43,3)
 - o Triglicéridos: 145,1
 - o Colesterol HDL: 48,2 mg/dL (10,8)
- Hipertensión arterial:
 - o Tensión arterial sistólica: 142,7 mmHg (15,7)
 - o Tensión arterial diastólica: 80,2 mmHg (8,9)
- Tabaquismo:
 - o 2 personas declararon ser fumadores (10.8%)

En cuanto a las complicaciones derivadas de la diabetes mellitus, 2 personas refirieron tener complicaciones microangiopáticas (retinopatía, nefropatía) y una de ellas asociaba macroangiopatía también.

DISCUSIÓN

1. ESTUDIO DE MORTALIDAD Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO

1.1. Mortalidad por todas las causas

El principal hallazgo de este estudio es que los individuos con diabetes diagnosticada en el momento del inicio del estudio mostraron un riesgo de mortalidad 2 veces mayor que el de los individuos con normoglucesmia tras 18 años de seguimiento. Sin embargo, el riesgo de mortalidad de las personas que se diagnosticaron de DM2 durante el estudio (por tanto, con menor tiempo de evolución) fue 1.5 veces mayor que las personas en normoglucesmia.

El riesgo de mortalidad atribuible a la diabetes es mayor cuanto más joven sea la persona que la padece. Además, este riesgo es notablemente elevado en mujeres con DM2 (tanto conocida como no conocida) debido sobre todo al incremento de la mortalidad cardiovascular en mujeres.

Aunque estudios previos han obtenido resultados diferentes, la comparabilidad entre todos ellos es limitada debido a diferencias en número de pacientes, edad y porcentaje de mujeres. En 2017, Röckl et al.⁶⁷ publicaron un estudio similar con 6550 participantes (575 con DM2) en el que el riesgo de mortalidad fue casi dos veces más elevado en el grupo de DM2 frente al grupo de normoglucesmia; sin embargo, el riesgo de mortalidad fue más elevado en varones que en mujeres en el grupo de DM2 no diagnosticada. Tancredi et al.⁶³ mantuvieron en seguimiento a 435369 personas mayores de 18 años nacidas en Suecia con DM2 desde 1998 hasta 2011 y compararon su tasa de mortalidad con controles normogluécemicos pareados. El HR para mortalidad fue de 1.77 (IC 95% 1.03-3.04) en el grupo con DM2. El estudio KORA S4¹²⁹ estudió una población de 1466 adultos alemanes de edades comprendidas entre 55 y 74 años, comparando la tasa de mortalidad de aquellos con DM2 vs normoglucesmia, que resultó ser de 2.6 (IC 95% 1.7-3.8) para el grupo con DM2. El estudio ERFORT¹³⁰ (1125 varones alemanes de edades comprendidas entre 40 y 59 años) comparó también la tasa de mortalidad en DM2 vs normoglucesmia; en este estudio se diferenció según tiempo de evolución de la enfermedad, por lo que los riesgos variaron desde 1.86 (IC 95% 1.22-2.84) a 2.22 (IC 95% 1.36-3.63).

1.2. Mortalidad específica

Lind et al.¹³¹ utilizaron bases de datos tanto de Canadá como de Reino Unido para calcular las tasas de mortalidad anuales para adultos de más de 20 años de edad con y sin DM2 desde 1996 hasta 2009. Los HR para mortalidad fueron más elevados en aquellos con DM2: 2.68 (IC 95% 1.51-4.74) en Canadá y 2.41 (IC 95% 1.28-4.53) en Reino Unido. Como se había descrito previamente en el estudio NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey II)^{64,73}, el HR para mortalidad cardiovascular fue menor en personas con diabetes no conocida al inicio del estudio que en personas con diabetes conocida (1.54 [IC 95% 0.85-2.79] y 2.62 [IC 95% 1.81-3.78], respectivamente). Los resultados en cuanto a la mortalidad cardiovascular mostraron una gran asociación con diabetes ya conocida (por lo tanto, con mayor tiempo de evolución) pero no con diabetes ignorada. Este resultado podría tener que ver con el escaso tamaño muestral y la duración más limitada de la diabetes mellitus.

Como se había afirmado previamente, la comparabilidad con otros estudios es problemática porque nuestro tamaño muestral es más pequeño; sin embargo, los HR para mortalidad fueron bastante similares a los obtenidos en Reino Unido. Nuestros datos sugieren incremento ostensible de la mortalidad en mujeres con DM2, mayor que el objetivado en varones con la misma condición, sobre todo atribuible a la mortalidad de origen cardiovascular, como ya se había descrito en estudios previos^{69,104,132,133}.

Además, nuestro estudio demuestra un incremento similar en la mortalidad por cáncer tanto en el grupo de DM2 conocida como en el de ignorada, siendo este hallazgo similar al encontrado en el estudio NHANES II. El estudio español FRESCO⁶⁹, compuesto por 55292 individuos, mostró que la diabetes se asociaba a mortalidad prematura de origen cardiovascular y por cáncer, en consonancia con nuestros resultados.

Según nuestros resultados, los individuos con DM2 ignorada (es decir, con menor tiempo de evolución de su diabetes) tienen menor riesgo de mortalidad prematura que aquellos con DM2 diagnosticada. Esto puede deberse en parte al menor tiempo de evolución y al mejor perfil de factores de riesgo cardiovascular en el momento inicial del estudio. Los sujetos con diabetes ignorada tenían mayor IMC, colesterol LDL, y más fumadores que aquellos con DM2 conocida. Una posible explicación para este hecho es

el mayor uso de medicación hipolipemiente en el grupo de personas con DM2 ya conocida.

El riesgo de mortalidad en nuestra cohorte se estudió previamente en el año 2005 por Valdés et al.¹²⁶ tras 6 años de seguimiento. De acuerdo con sus resultados entonces, tanto en los individuos con diabetes conocida como ignorada, encontraron un riesgo de mortalidad de entre 2.5-3 veces superior a los del grupo en normogluemia. Comparando estos resultados con los actuales, el incremento en mortalidad para el grupo con DM2 conocida se mantiene; sin embargo, el tiempo de evolución de la diabetes surge como un factor muy importante para tener en cuenta, ya que las personas que se diagnosticaron de diabetes en 1998 tienen menor riesgo de mortalidad prematura que aquellos que se diagnosticaron previamente.

Por otra parte, de acuerdo con el estudio publicado previamente¹³⁴ en 2016 por Huang et al., la prediabetes (tanto GBA como ICH de acuerdo a la definición ADA 2018) se asocia con un incremento de mortalidad cardiovascular (riesgo relativo 1.13, 1.26, y 1.30 para ICH-ADA, ICH-OMS, y GBA, respectivamente) y de mortalidad por todas las causas (1.13, 1.13, y 1.32, respectivamente). Por el contrario, otro estudio¹³⁵ realizado en 2015 demostró que los individuos con prediabetes (entendiéndose como tal que no declarasen padecer diabetes y que tuviesen una HbA1c 5.7%- <6.5% [39-<48 mmol/mol]) no tenían un incremento en mortalidad prematura, así como tampoco tenían importancia estadística en cuanto a la mortalidad por cáncer. Nuestros datos han mostrado resultados similares a este último estudio, el grupo con prediabetes no presentó una tasa de mortalidad más elevada que el grupo en normogluemia usando los criterios ADA 2018. Esta ausencia de riesgo puede deberse a que los investigadores del estudio remitieron cartas a todos los individuos con sus respectivos resultados, animándoles a que realizaran cambios de su estilo de vida si se hubieran objetivado alteraciones el metabolismo hidrogenado.

2.DIFERENCIAS DE GÉNERO EN CUANTO A ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO Y MORTALIDAD

Las diferencias relativas al sexo en cuanto al riesgo de mortalidad cardiovascular en personas con diabetes han sido demostradas previamente en otros estudios ^{62,76,136,137}, pero la mayoría no han determinado cómo este exceso de riesgo relativo (el que se aplica entre las personas con diabetes frente a las que no la tienen) se transforma en riesgo absoluto (mide la incidencia del daño en la población total).

En nuestro estudio verificamos que las mujeres con diabetes tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular más de tres veces superior respecto a las mujeres sin diabetes, mientras que en hombres este riesgo supone un incremento de 1.5 veces. Si revisamos los datos de control de factores de riesgo cardiovasculares en personas con DM2 versus sin DM2, la diferencia es mayor en mujeres que en hombres. Este empeoramiento en el perfil de factores de riesgo cardiovascular en mujeres podría explicar las diferencias en la mortalidad cardiovascular, como ocurre en otros estudios diseñados a este respecto¹³⁸.

En concordancia con nuestros resultados, un reciente metaanálisis publicado por la revista *The Lancet Diabetes & Endocrinology*⁷⁵ demuestra que, después de ajustar por factores cardiovasculares mayores, la presencia de diabetes condicionaba casi una duplicación del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular oclusiva (sobre todo cardiopatía isquémica e ictus isquémico) entre hombres (riesgo relativo 2,10 IC 95% 1,97-2.24), pero triplicaba el riesgo entre las mujeres (3,00; 2,71-3,33; $p < 0.001$).

Por otra parte, los riesgos relativos para mortalidad por cáncer eran bastante más bajos (riesgo relativo 1,17 95% IC 1,10-1,23) que para causas vasculares, y no diferían entre mujeres y hombres con diabetes, estando así en desacuerdo con los datos obtenidos en metaanálisis publicados previamente, en los que también se relacionaba un incremento del riesgo de mortalidad por cáncer en mujeres^{139,140}.

Estos datos sugieren que el incremento de mortalidad en mujeres con diabetes está específicamente asociado a la enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, es importante remarcar que las tasas absolutas de mortalidad cardiovascular son mayores en hombres con diabetes que en mujeres con diabetes, pero las mujeres sin diabetes tienen mucho mejor pronóstico, siendo la diabetes una característica que confiere un riesgo relativo mayor entre mujeres que entre hombres.

2.1. Sexo, DM2 y factores de riesgo cardiovascular

Las mujeres sin diabetes generalmente presentan mejor control de factores de riesgo cardiovascular que los hombres, pero este patrón puede invertirse con el deterioro en la tolerancia a la glucosa ^{141,142}. Las mujeres, pero no los hombres, que progresan desde normogluceemia a prediabetes tienen mayor disfunción endotelial, presión arterial más elevada y mayores alteraciones en las vías de fibrinólisis y trombosis, comparados con aquellas con normogluceemia ¹⁴³. Así, el exceso de riesgo cardiovascular relacionado con la diabetes en mujeres puede no necesariamente deberse a ninguna diferencia de género en las complicaciones de la diabetes en sí misma, sino ser el resultado de un gran deterioro del control de factores de riesgo cardiovascular en la transición hacia la diabetes. De hecho, un estudio reciente ha demostrado que los hombres, de media, padecen prediabetes durante 8 años, mientras que las mujeres durante 10 años antes de que progresen a diabetes franca ¹⁴⁴. Consecuentemente, las mujeres con diabetes pueden partir ya de un peor perfil cardiovascular que sus homólogos varones antes de comenzar el tratamiento dirigido.

Destacamos el dato relacionado con el porcentaje de grasa corporal, significativamente mayor en mujeres que en hombres, con y sin diabetes. Las mujeres, en general, tienen mayor capacidad de almacenamiento de grasa subcutánea que los hombres y, ligado a ello, menor depósito de grasa visceral (más dañina). Dado que la capacidad de almacenamiento de grasa subcutánea es menor en los hombres, el exceso de tejido adiposo se coloca más rápidamente en tejidos viscerales y ectópicos, como el hígado y el músculo esquelético, por tanto favoreciendo la insulinoresistencia e interfiriendo con las vías de señalización de insulina ¹⁴⁵.

Las mujeres necesitan acumular mayor cantidad de adiposidad total, alcanzando así un valor de IMC mayor que los hombres para completar su almacén de grasa subcutánea,

y comenzar a depositarse en el tejido adiposo visceral y ectópico favoreciendo así la insulinoresistencia y el desarrollo de diabetes ^{100,145}. Esta diferencia de género en cuanto a la localización de la grasa corporal (subcutánea en mujeres vs visceral/ectópica en hombres) y sus cambios metabólicos asociados pueden ser cruciales para explicar la diferencia de prevalencia de diabetes según el género (menor en mujeres adultas) y, una vez que la diabetes comienza, la diferente tasa de complicaciones.

En un estudio observacional realizado en mujeres y hombres con y sin diabetes, las ventajas del sexo femenino en cuanto al perfil cardiovascular e insulinoresistencia respecto a los hombres, disminuían cuando aparecía la diabetes; y las interacciones entre sexo y diabetes para tensión diastólica, plasminógeno tisular, número de leucocitos y factor VIII coagulación se atenuaban tras ajuste por HOMA IR y perímetro de cintura ¹⁴⁶. Por esto, concluyeron que la influencia adversa de la diabetes en los factores de riesgo cardiovascular se debía, en cierto grado, al mayor grado de adiposidad e insulinoresistencia asociado con la diabetes en mujeres que en hombres. Asimismo, las diferencias de género en los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes pueden ser al menos en parte explicadas por un peor perfil cardiovascular¹⁴⁷: las mujeres que desarrollan diabetes son más propensas a tener obesidad e insulinoresistencia, que deterioran la tolerancia oral a la glucosa. Además, existen diferencias en cuanto al diagnóstico y tratamiento de su diabetes, como diagnóstico tardío, menor soporte diagnóstico y terapéutico y menor adherencia terapéutica en mujeres, que sugieren como razones predominantes en las complicaciones diabéticas ⁹⁷.

2.1.1. Desigualdades de género en DM2

Estudios previos demuestran que, en las mujeres, cuanto más baja es la posición socioeconómica, mayor es la probabilidad de presentar DM2, peor el control de la enfermedad y mayor la frecuencia de complicaciones¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Una explicación a estas desigualdades, al menos parcial, sería que la prevalencia de algunos factores de riesgo, como la obesidad o el sedentarismo, es más elevada entre las mujeres de baja posición socioeconómica. Por otra parte, a estos factores de riesgo habría que añadir los psicosociales y las condiciones de vida (construcción subjetiva de la enfermedad, inserción laboral, estrés o manejo de los vínculos, entre otros), que han sido escasamente estudiados, especialmente desde un enfoque de género.

De esta manera, el hecho de que las mujeres tengan una mayor implicación, respecto a los hombres, en la planificación de tareas del hogar, doble carga de trabajo, subordinación en la toma de decisiones, mayor precariedad laboral y menor apoyo social para sus cuidados¹⁵¹ puede condicionar negativamente su alimentación y limitar sus posibilidades de realizar cualquier actividad física, favoreciendo así la obesidad y el riesgo de DM2.

Parece claro que la diabetes es un factor de riesgo importante en mujeres dado que atenúa la protección cardiovascular que se asocia al sexo femenino en la población general. Tanto las modificaciones del estilo de vida como la intensificación del tratamiento médico son cruciales para corregir estos factores de riesgo cardiovascular y así prevenir complicaciones en mujeres con diabetes y para reducir recurrencias en mujeres con enfermedad vascular. Se necesitan realizar más estudios para entender los mecanismos involucrados y así diseñar estrategias de prevención más eficaces.

3. ESTIMACIÓN DE GRASA CORPORAL Y MORTALIDAD

Según nuestros resultados, el incremento en CUN-BAE se asocia con un incremento estadísticamente significativo del riesgo de mortalidad por todas las causas y cardiovascular. Sin embargo, si utilizamos el IMC como índice estimador, esta diferencia pierde entidad y no es significativa.

Además, tanto IMC como CUN-BAE (mayor fortaleza de asociación con esta última) se erigen como herramientas útiles para calcular el riesgo de mortalidad total, cardiovascular y por cáncer en mujeres caucásicas.

CUN-BAE es esencialmente una medida de IMC que tiene en cuenta las diferencias relacionadas con la edad y el sexo en la adiposidad. De tal manera, dado que el %GC es diferente en hombres y mujeres con un IMC determinado¹⁵², el IMC determinado a la vez que el CUN-BAE se estratificó por sexos. Como previamente habían demostrado Fuster-Parra et al¹⁵³ y Vinkness et al¹¹⁹, en los modelos de regresión múltiple con porcentaje de grasa corporal como variable dependiente, el IMC es un buen predictor de porcentaje real de grasa corporal, una vez ajustado por edad y sexo.

A pesar de la aparente redundancia entre CUN-BAE y otros índices estimadores de grasa corporal, su utilidad es clara en estudios epidemiológicos donde no es posible obtener datos de composición corporal.

La asociación de obesidad con riesgo posterior de mortalidad total y específica ha sido ampliamente estudiada. Teniendo en cuenta que ser varón es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular¹⁵⁴ y el dimorfismo sexual en % GC¹⁵², los estudios que relacionan obesidad con enfermedad cardiovascular suelen utilizar análisis estratificado por sexos^{155,156}. En análisis por sexos, CUN-BAE se relacionó mejor que IMC con mortalidad en ambos sexos. Esta relación se mantuvo tras ajustar por hábito tabáquico, antecedente personal de enfermedad cardiovascular y presencia de diabetes mellitus.

Destacamos la potente asociación entre incremento de grasa corporal en mujeres e incremento del riesgo de mortalidad en mujeres. Las mujeres, en general, tienen mayor capacidad de almacenamiento de grasa subcutánea que los hombres y, ligado a ello,

menor depósito de grasa visceral (más dañina). Dado que la capacidad de almacenamiento de grasa subcutánea es menor en los hombres, el exceso de tejido adiposo se coloca más rápidamente en tejidos viscerales y ectópicos, como el hígado y el músculo esquelético, por tanto favoreciendo la insulinoresistencia e interfiriendo con las vías de señalización de insulina¹⁰⁰. Las mujeres necesitan acumular mayor cantidad de adiposidad total, alcanzando así un valor de IMC mayor que los hombres para completar su almacén de grasa subcutánea, y comenzar a depositarse en el tejido adiposo visceral y ectópico favoreciendo así la insulinoresistencia y el desarrollo de diabetes^{100,145}. Esta diferencia de género en cuanto a la localización de la grasa corporal (subcutánea en mujeres vs visceral/ectópica en hombres) y sus cambios metabólicos asociados pueden ser cruciales para explicar la diferencia de prevalencia de diabetes según el género (menor en mujeres adultas) y, una vez que la diabetes comienza, la diferente tasa de complicaciones.

En cuanto al incremento de la mortalidad por cáncer, en 2017 se ha publicado un metaanálisis¹⁵⁷ de 204 estudios en el que se asocia el incremento de adiposidad (ninguno de ellos aplica CUN-BAE para definir obesidad) con el desarrollo de 11 tipos de cáncer (adenocarcinoma de esófago, mieloma múltiple, cardiaca gástrico, colon, recto, tracto biliar, páncreas, endometrio, ovario y riñón), de las 36 localizaciones estudiadas. Por ello, apuntan que la obesidad es la segunda causa modificable más importante después del tabaquismo para el desarrollo de cáncer.

Estudios previos^{116,158,159} ya habían estudiado el efecto de la obesidad en la incidencia de cáncer. Los posibles motivos por los que la obesidad está relacionada con el cáncer incluyen tanto el incremento de los niveles de insulina y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), estado inflamatorio crónico, exceso estrogénico producido por el tejido graso (predispone a cáncer de mama y endometrio), y regulando otros factores de crecimiento.

Según los datos extraídos de nuestro estudio, el incremento de grasa corporal determinado tanto por CUN-BAE como por IMC tras ajuste por factores de riesgo cardiovascular se relaciona directamente con el incremento de mortalidad total y específica en mujeres.

4.GRADO DE CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El paciente con diabetes tipo 2 requiere un control intensivo de sus factores de riesgo, ya que tiene mayor riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares mayores durante su evolución.

Sabemos que el esfuerzo por alcanzar objetivos de control no debe centrarse sólo en alcanzar el objetivo de glicohemoglobina, sino también en el control de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), las cifras de presión arterial (PA), el peso y los hábitos de vida saludables, como el cese del hábito tabáquico si el paciente es fumador.

4.1. Tras 6 años (2010-2016)

Como ya hemos descrito previamente, conocemos que la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular se incrementa con la edad. En nuestra población, existe un incremento tanto de hipertensión arterial como de dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 en los 6 años de seguimiento.

En cuanto a los datos antropométricos, objetivamos mantenimiento del peso con incremento de perímetros corporales. Este hecho puede explicarse por los cambios en la composición corporal que ocurren con la edad.

Se describe un empeoramiento general de los niveles de presión arterial sistólica y diastólica en la población general, tanto en personas que estaban a tratamiento farmacológico para disminuirla como en las que no.

4.2. Tras 18 años (1998-2016)

Con relación a los datos del estudio, hemos podido conseguir datos a 18 años de seguimiento sólo de 147 individuos, un 14.2% de la muestra inicial, y un 17.7% de las personas vivas en 2016. Podrían resultar unos datos insuficientes pero, aun así, creo que refleja lo que ocurre en la población general.

En cuanto a los factores de riesgo estudiados, se ha podido observar un incremento en la prevalencia tanto de hipertensión arterial, como de diabetes y de alteraciones de los lípidos (tanto en hombres como en mujeres), y de obesidad sobre todo en varones, así como una disminución del consumo de tabaco.

En la primera fase del estudio, la prevalencia de **hipertensión arterial** fue de aproximadamente el 11%, cifra bastante menor que las alcanzadas en otros estudios de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en 2016, se alcanza una cifra de más del 30%, más concordante con otros estudios españoles realizados en 1998, observándose entonces una prevalencia del 31%¹⁶⁰, así como en un metaanálisis ¹⁶¹ publicado en el año 2005 sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en España. La mayor parte de los estudios valorados estaban realizados en población general, y la prevalencia media de hipertensión arterial fue del 35%, con tendencia creciente en los últimos estudios. Lo que está claro es la tendencia al alza en la población española de hipertensión arterial.

El aumento en la prevalencia de **diabetes** que se ha observado también coincide con lo expuesto en la mayoría de los estudios realizados sobre tendencias epidemiológicas en España. En concreto, la prevalencia del 17% en una población de 68 años de media es acorde a lo descrito en la población asturiana según el Atlas de la diabetes mellitus 2015 ¹⁶², en el que se exponía una tasa de prevalencia de diabetes mellitus del 16.6% en la población de entre 45 y 64 años. También es concordante con el estudio realizado en la provincia de Albacete en que se medía la evolución de los factores de riesgo cardiovascular ¹⁶³, que atribuimos al envejecimiento de la población (la edad media de la población ha pasado de 50 a 68 años) y a una mayor incidencia del sedentarismo y obesidad, factores predisponentes todos al desarrollo de diabetes (en nuestro estudio la obesidad se incrementó de un 20 a un 29%).

En cuanto a las alteraciones en **el perfil lipídico**, encontramos que, en 1998, 38 de las 147 personas (25.7%) tenían un colesterol total ≥ 250 mg/dL. Sin embargo, en 2016 únicamente 18 (12.1%) presentan estas cifras. En el metaanálisis de Medrano et al¹⁶⁴ el porcentaje de personas adultas en población general con colesterol total mayor de 250 mg/dL fue de un 23%. Baena Díez et al¹⁶⁵ en un estudio que incluyó a 2.248 personas mayores de 15 años (población urbana asistida), describía que el 21,9% tenía valores de colesterol total > 250 mg/dl. En el estudio CORSAIB¹⁶⁶ sobre prevalencia de FRCV realizado en las Islas Baleares se observó una prevalencia de hipercolesterolemia (colesterol total > 250 mg/dl) del 24,2%. Estas cifras son bastante similares a las encontradas en el primer corte de nuestro estudio, cuando la población tratada con hipolipemiantes era mucho menor a la de 2016. Por otra parte, el estudio DARIOS de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, encontró una prevalencia del 43% en varones y 40% en mujeres¹²². En cuanto al análisis por sexos, encontramos un incremento claro en la prevalencia de hipercolesterolemia en mujeres, pero, a pesar de seguir tratamiento médico, la cifra de colesterol LDL media es más elevada que en varones. De ello podríamos colegir (teniendo en cuenta que la muestra estudiada no es representativa de la población) que el grado de control de dislipemia es más bajo en el sexo femenino que en el masculino. Esto se reflejaría en el incremento en mortalidad cardiovascular en el sexo femenino visualizado también en este estudio.

Asimismo, también confirmamos en nuestro estudio la tendencia creciente objetivada en los últimos años de aumento de prevalencia de **obesidad**. En nuestro estudio el incremento absoluto observado ha sido del 8.8%, ligeramente superior al observado en otros estudios similares^{163,167}, sobre todo en el caso de los varones.

Podemos colegir que el incremento en la prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia están relacionados con el aumento en la prevalencia de obesidad, relación que ya ha sido comprobada en estudios previos¹⁶⁸.

El hecho de que las cifras medias de tensión arterial, glucemia y colesterol LDL sean inferiores en el segundo corte del estudio que en el primero, puede tener que ver con el mejor control de los pacientes y mayor uso de fármacos antihipertensivos, antidiabéticos y estatinas en los últimos años. Los valores medios de triglicéridos sí que son más

elevados en el segundo período, muy probablemente de acuerdo con el incremento en IMC observado.

En lo que respecta al **tabaquismo**, se observa una disminución muy importante en la prevalencia global en estos 18 años (del 23 al 10%), similar a la tendencia descrita en los últimos años en el territorio asturiano ya que, conforme se incrementa la edad media, aumenta el porcentaje de exfumadores y disminuye el de fumadores activos ¹⁶⁹, en mayor medida en el grupo de varones.

Soy consciente de las limitaciones de los estudios transversales para comparar prevalencias. Además, se puede incurrir en un sesgo de selección, ya que las personas que han accedido a completar la encuesta en 2016 podrían ser las más sanas o interesadas en su salud. También cada intervención a lo largo del tiempo se han dado consejos al individuo como recomendaciones al médico de atención primaria correspondiente, por lo que también en este sentido se puede considerar información sesgada. No obstante, a pesar de todo ello, los datos obtenidos en el evolutivo son bastante concordantes con lo que ha ocurrido en otros estudios previos que se han llevado a cabo en el territorio nacional en los últimos años.

A modo de conclusión apunto que en nuestra población está aumentando la prevalencia de obesidad y, con relación a ella, la prevalencia de otros factores de riesgo asociados (hipertensión arterial, diabetes), que contribuyen a una sobrecarga del sistema sanitario. Por otra parte, el control de estas patologías ha mejorado a lo largo del tiempo, probablemente por una mejora en la calidad del tratamiento médico disponible y por el auge de las campañas de salud en los últimos años. Esto ha determinado una disminución de la morbimortalidad cardiovascular todo el territorio nacional.

Los datos expuestos animan a mantener la insistencia en la modificación de estilos de vida y control de factores de riesgo cardiovascular. Hay que insistir en disminuir la obesidad en nuestra población que, desde mi punto de vista, es el mayor caballo de batalla de nuestra autonomía y, probablemente, del resto de España. Las elevadas tasas de sedentarismo en nuestra población explican este hecho en parte, asociado al usual exceso calórico en la ingesta habitual de cualquier asturiano.

5. VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las ventajas del estudio destacan:

- 1) Base poblacional, con diseño prospectivo, de cohortes.
- 2) La muestra es representativa de la población general de toda una provincia, incluyendo tanto áreas rurales como urbanas.
- 3) El estatus vital fue confirmado en el 100% de la cohorte, gracias a la ayuda del responsable del Registro de Mortalidad del Principado de Asturias.
- 4) Poseemos datos antropométricos desde el comienzo del estudio de todos los participantes.

La principal limitación del estudio es el relativamente bajo número de participantes el estudio, lo que condiciona un bajo número de fallecimientos. No obstante, debido al largo tiempo de seguimiento, hemos podido extraer conclusiones con un poder estadístico significativo, lo que nos permite una correlación con la clínica bastante interesante. Una cohorte de mayor tamaño o bien un mayor tiempo de seguimiento podrían proporcionar mayor precisión a los resultados.

Otra de las limitaciones del estudio es que no tenemos datos de seguimiento evolutivo en lo que a parámetros antropométricos respecta, por lo que, teniendo la variabilidad que presenta este parámetro a lo largo de la vida, las consecuencias extraídas en cuanto a mortalidad tienen que ser interpretadas de forma cautelosa.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En este estudio prospectivo de una muestra representativa de la población asturiana a 18 años hemos encontrado que los individuos con diabetes (especialmente aquellos con diabetes diagnosticada previamente al estudio de campo) tienen un riesgo de mortalidad más de 2 veces mayor que aquellos con normogluceemia (tras ajuste multivariante).
2. Las personas con DM2 presentaron riesgos de mortalidad cardiovascular y por cáncer más elevados que aquellos con normogluceemia. En modelos previamente ajustados por comorbilidades, la tasa de mortalidad por cáncer estaba ligeramente incrementada en sujetos con DM2 previa y recientemente diagnosticada, mientras que la tasa de mortalidad cardiovascular estaba gravemente aumentada en ambos grupos.
3. Las mujeres con diabetes tienen un riesgo de mortalidad de origen cardiovascular más de tres veces superior respecto a las mujeres sin diabetes, mientras que en hombres este riesgo supone un incremento de 1.5 veces. Si revisamos los datos de control de factores de riesgo cardiovasculares en personas con DM2 versus sin DM2, la diferencia es mayor en mujeres que en hombres. El peor control de factores de riesgo cardiovascular en mujeres podría explicar las diferencias en la mortalidad cardiovascular.
4. El incremento de grasa corporal determinado tanto por CUN-BAE como por IMC tras ajuste por factores de riesgo cardiovascular se relaciona directamente con el incremento de mortalidad total y específica en mujeres. La fórmula CUN-BAE podría ser un buen indicador del riesgo de mortalidad por todas las causas en la mujer.
5. En cuanto a los factores de riesgo estudiados, se ha podido observar tras 18 años de seguimiento, un incremento en la prevalencia tanto de hipertensión arterial, como de diabetes y de dislipemia (tanto en hombres como en mujeres). La prevalencia de obesidad se ha incrementado sobre todo en varones, y el consumo de tabaco ha disminuido. Nuestros resultados destacan la creciente necesidad de un diagnóstico precoz y un tratamiento multifactorial intensivo teniendo en cuenta la pandemia que supone la diabetes actualmente.

AGRADECIMIENTOS

- Quiero expresar un especial agradecimiento a todos los asturianos que participaron en el estudio, sin cuya colaboración hubiese sido imposible realizarlos.
- A José Ramón Quirós y a todo el equipo del Registro de Mortalidad del Principado de Asturias.
- A los equipos de atención primaria de las Zonas Básicas de Salud seleccionadas.
- A Shura Rozada e Ismael Huerta.
- Al Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias.
- Al Dr. Díaz Cadórniga, impulsor inicial del estudio y, especialmente a los doctores Elías Delgado y Edelmiro Menéndez, que han sido los que directamente me han implicado y me han ayudado en la realización de este trabajo, y han insistido en que el trabajo tenía entidad suficiente como para ser publicado en una revista científica internacional puntera.
- A todo el grupo de Endocrinología de Asturias (tanto investigación básica como clínica), haciendo especial mención a los doctores que participaron en ediciones previas de este estudio (Dra. Botas, Dr. Valdés y Dra. Sánchez), sin cuya colaboración no hubiese podido culminar la investigación. Especial agradecimiento al Dr. Valdés, que me ha asesorado desde el punto de vista estadístico y metodológico.
- A mis padres y familia (sobre todo a mi madre, que ha participado de forma activa en el estudio a lo largo de los 18 años, ya que fue una de las seleccionadas de forma aleatoria en el Centro de Salud de Villalegre, en Avilés), que han soportado estoicamente mis ausencias en los últimos años.

Quiero destacar que, recién llegada al servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario Central de Asturias, donde realicé mi formación, el Dr. Elías Delgado me comunicó, orgulloso, que el mayor estudio en el que había participado el servicio fue el Estudio Asturias. Tanto a mí como a mis compañeros residentes de años anteriores y posteriores nos expresaba su ilusión por que ese proyecto siguiera adelante, actualizándose. Estoy orgullosa de ser el siguiente eslabón en la cadena y de que mi nombre se vea ligado a este estudio.

LISTA DE ABREVIATURAS

- **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2
- **ECV:** Enfermedad Cardiovascular
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **EMA:** European Medical Agency
- **OMS/WHO:** Organización mundial de la salud/ World Health Organization
- **NDDG:** National Diabetes Data Group
- **SOG:** Sobrecarga oral de glucosa
- **ADA:** American Diabetes Association
- **ITG:** Intolerancia a la glucosa
- **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial
- **GBA:** Glucemia basal alterada
- **EDEG:** European Diabetes Epidemiology Group
- **EASD:** European Association for the Study of Diabetes
- **IDF:** International Diabetes Federation
- **NGSP:** National Glycohemoglobin Standardization Program
- **DG:** Diabetes Gestacional
- **TAG:** Triglicéridos
- **HDL:** High density lipoproteins
- **EEUU:** Estados Unidos
- **CDC:** Centers for Disease Control
- **SIRS:** Spanish Insulin Resistance Study
- **EPIC:** European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
- **SED:** Sociedad Española de Diabetes
- **CIBERDEM:** Centro de Investigación Biomédica En Red en Diabetes y enfermedades metabólicas
- **VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana
- **SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- **NEJM:** New England Journal of Medicine
- **HR:** Hazard Ratio
- **RR:** Riesgo relativo
- **IC:** Intervalo de confianza
- **USD:** United States Dollars
- **ID:** International Dollars
- **AUC:** Area Under the Curve
- **DARIOS:** Dyslipaemia, Atherosclerosis Risk and increased hsCRP and Inflammatory and Oxidative status in the Spanish population
- **FRESCO:** Función de Riesgo Española de acontecimientos Coronarios
- **IMC:** Índice de Masa Corporal
- **INE:** Instituto Nacional de Estadística
- **SSE:** Situación SocioEconómica
- **PIB:** Producto Interior Bruto
- **CC:** Circunferencia de Cintura
- **CUN-BAE:** Clínica Universitaria de Navarra Body Adiposity Estimator
- **GC:** Grasa Corporal
- **FRCV:** Factores de Riesgo CardioVascular
- **UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study
- **IBERICAN:** Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal
- **LDL:** Low Density Lipoprotein
- **ZBS:** Zona básica de salud
- **HPLC:** High Performance Liquid Chromatography (cromatografía líquida de alta precisión)

- **JDS/JSCC:** Japanese Diabetes Society/Japanese Society for Clinical Chemistry
- **CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades
- **DE:** Desviación Estándar
- **eGFR:** estimated Glomerular Filtration Rate (tasa de filtrado glomerular estimado)
- **PAS:** Presión arterial Sistólica
- **PAD:** Presión Arterial Diastólica
- **Mg/dL:** miligramos/decilitro
- **mmHg:** milímetros de mercurio
- **ROC:** Receiver Operator Curve (Curva receptor de operador)
- **IGF:** Insulin Growth Factor (factor de crecimiento insulínico)
- **HOMA-IR:** Índice de resistencia a la insulina

REFERENCIAS

1. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Oct 13];39(11):1987–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27493134>
2. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jun 12 [cited 2018 Oct 7];358(24):2560–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539916>
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* [Internet]. 2000 Aug 12 [cited 2018 Oct 7];321(7258):405–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10938048>
4. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Aug 7 [cited 2018 Oct 7];376(9739):419–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20594588>
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 17 [cited 2018 Oct 7];377(7):644–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925>
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jul 28 [cited 2018 Oct 7];375(4):311–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427>
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Nov 26 [cited 2018 Oct 7];373(22):2117–28. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504720>
8. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 14 [cited 2018 Oct 7];356(24):2457–71. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa072761>

9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jun 12 [cited 2018 Oct 7];358(24):2545–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539917>
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 8 [cited 2018 Oct 7];360(2):129–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092145>
11. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the Sex Difference in Coronary Heart Disease Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* [Internet]. 2002 Aug 12 [cited 2018 Oct 29];162(15):1737. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.162.15.1737>
12. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Dec [cited 2018 Jul 19];27(12):2898–904. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562204>
13. American Diabetes Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2018 Jan 21];41(Suppl 1):S13–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29222373>
14. Of S, *Carediabetes M. Dc_40_S1_Final*. 2017;40(January).
15. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* [Internet]. 1994 May 21 [cited 2018 Nov 4];308(6940):1323–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8019217>
16. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 May [cited 2018 Nov 4];20(5):785–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135943>
17. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2017 Mar 26];33(7):1665–73. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20587727>
18. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* [Internet]. 1979 Dec [cited 2017 Apr 12];28(12):1039–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/510803>
 19. World Health Organization, Geneva 1980. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. [cited 2017 Apr 12]; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41399/1/WHO_TRS_646.pdf
 20. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 Jul [cited 2017 Apr 12];20(7):1183–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203460>
 21. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med* [Internet]. 1998 Jul [cited 2017 Apr 12];15(7):539–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686693>
 22. American Diabetes Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. Jan [cited 2017 Apr 12];(Suppl 1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193628>
 23. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* [Internet]. 2004 Aug 24 [cited 2017 Apr 12];47(8):1396–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278279>
 24. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Cadórniga FD. Does the new American Diabetes Association definition for impaired fasting glucose improve its ability to predict type 2 diabetes mellitus in Spanish persons? The Asturias Study. *Metabolism* [Internet]. 2008 Mar [cited 2017 Apr 12];57(3):399–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249214>
 25. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* [Internet]. 2006 May 9 [cited 2017 Apr 12];49(5):822–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525842>
 26. definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. [cited

- 2017 Apr 12]; Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition and diagnosis of diabetes_new.pdf
27. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Apr 1];103(2):206–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24300019>
 28. Soriguer F, Rubio-Martín E, Rojo-Martínez G. Prevención de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2012 Dec 8 [cited 2017 Apr 9];139(14):640–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622178>
 29. 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@bet.es Study. *Diabetologia* [Internet]. 2012 Jan 11 [cited 2017 Apr 1];55(1):88–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21987347>
 30. IDF Diabetes Atlas 2017 [Internet]. [cited 2018 Oct 12]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
 31. Centers for Disease Control and Prevention. Crude and age-adjusted incidence of diagnosed diabetes per 1000 population aged 18-75 years. United 202 States. 2015 [acceso el 14 de abril de 2017]. <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig2.htm%5D>.
 32. Burke JP, Williams K, Gaskill SP, Hazuda HP, Haffner SM, Stern MP. Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996: results from the San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* [Internet]. 1999 Jul 12 [cited 2017 Mar 26];159(13):1450–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10399896>
 33. International Diabetes Federation. ATLAS de la DIABETES de la FID [Internet]. International Diabetes Federation. 2013. 14 p. Available from: http://www.fmdiabetes.org/fmd/des/SP_6E_Atlas_Full.pdf
 34. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2007 Sep [cited 2017 Apr 14];129(9):352–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775307728488>
 35. Franch Nadal J, Álvarez Torrices JC, Álvarez Guisasola F DDF, Hernández Mejía R CEA.

- Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:607–11.
36. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM VJ. Prevalencia de diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)*. 1993;(101):609–12.
 37. Vila L, Subirats E, Vila T, Margalef N, Cardona M VR. Prevalencia de diabetes en La Cerdanya (comarca del Pirineo Oriental). *Endocrinología*. 1994;(41):305–9.
 38. Muñiz J, Hervada J, Juane R, Lopez-Rodriguez I C-BA. Prevalence of diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, northwest Spain. *Diabetes Res Clin Pr*. 1995;30(2):137–42.
 39. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ R-CE, Sanchez-Oriz E S-OJ. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care*. 1997;20(4):534–6.
 40. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. 1999 Jan [cited 2017 Apr 14];43(1):33–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199586>
 41. Rodríguez Paños B, Sanchís C, García Gosálvez F, División JA AL, López Abril J et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. *Aten Primaria*. 2000;25:166–71.
 42. de Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P, et al. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population - comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. *The Guía Study. Diabet Med [Internet]*. 2001 Mar [cited 2017 Apr 14];18(3):235–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11318846>
 43. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al. Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in mexican-origin populations? The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care [Internet]*. 2001 Dec [cited 2017 Apr 14];24(12):2059–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11723083>
 44. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al.

- Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2008 Jan 22 [cited 2017 Apr 9];38(2):126–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226046>
45. Botas Cervero P, Delgado Álvarez E, Castaño Fernández G, Díaz de Greñu C, Prieto Santiago J, Díaz Cadórniga FJ. *Revista clínica española*. [Internet]. Vol. 202, *Revista Clínica Española*. Editorial Científico Médica; 2002 [cited 2017 Apr 14]. 421–427 p. Available from: <http://www.revclinesp.es/es/prevalencia-diabetes-mellitus-e-intolerancia/articulo/13035639/>
 46. Martínez Candela J, Gallardo Martín A, Franch Nadal J ROJ, Cánovas Domínguez C GMR. Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población adulta de Yecla (Murcia). *Aten Primaria*. 2004;34:345–52.
 47. Masiá R, Sala J, Rohlf s I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2004 Mar [cited 2017 Apr 14];57(3):261–4. Available from: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pidet=13059109
 48. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suarez V, Bosch E, Carrillo A, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria¹. *Diabet Med* [Internet]. 2006 Feb [cited 2017 Apr 14];23(2):148–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16433712>
 49. Catalá Bauset M GBJ, Lluch Verdú I, Catalá Pascual MJ, Bataller A A, FJ. B. Estudio de prevalencia de diabetes en la Comunidad Valenciana. *Av Diabetol*. 2006;22(Supl 1):25–37.
 50. Núñez García D, Pascual de la Pisa B, Martín Jiménez E AAM, I. FF. Resultados preliminares del estudio de prevalencia de la diabetes tipo 2 en la provincia de Sevilla. *Av Diabetol*. 2006;22(Supl. 1):38–87.
 51. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. [10-year prospective study on the incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2000 Oct 28 [cited 2017 Apr 9];115(14):534–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11141379>
 52. Valdes S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadorniga FD. Population-Based Incidence of Type 2 Diabetes in Northern Spain: The Asturias Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2007

- Sep 1 [cited 2017 Apr 9];30(9):2258–63. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17536076>
53. Huerta JM, Tormo M-J, Chirlaque M-D, Gavrila D, Amiano P, Arriola L, et al. Risk of type 2 diabetes according to traditional and emerging anthropometric indices in Spain, a Mediterranean country with high prevalence of obesity: results from a large-scale prospective cohort study. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2013 Dec 6 [cited 2017 Apr 9];13(1):7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23388074>
 54. Jiménez Mejías E, Olvera Porcel MC, Amezcua Prieto C, Olmedo-Requena R, Martínez Ruiz V, Jiménez Moleón JJ. [Effect of age on the prevalence of diabetes mellitus in Spain between 2001 and 2012]. *Nutr Hosp* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2017 Apr 9];29(6):1335–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972471>
 55. Goday A. [Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications]. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2002 Jun [cited 2017 Apr 14];55(6):657–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113725>
 56. WHO organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. [cited 2017 Apr 1]; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf
 57. Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martinez G, Ruiz de Adana S, Catalá M, Merelo MJ, et al. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2002 Jun [cited 2017 Apr 14];56(3):213–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11947969>
 58. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabet Med* [Internet]. 2003 Nov [cited 2017 Apr 14];20(11):904–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14632715>
 59. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Oct 9 [cited 2018 Oct 13];359(15):1577–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784090>
 60. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Mar 3 [cited 2018 Oct 6];364(9):829–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21366474>

61. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1999 Nov [cited 2017 Jun 25];48(5):643–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594464>
62. Lind M, Garcia-Rodriguez LA, Booth GL, Cea-Soriano L, Shah BR, Ekeröth G, et al. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia* [Internet]. 2013 Dec 11 [cited 2018 Feb 26];56(12):2601–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114114>
63. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Oct 29 [cited 2018 Feb 22];373(18):1720–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504347>
64. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KMV, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med*. 2007 Aug;147(3):149–55.
65. 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: Findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2018 Oct 14];35(6):1252–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619288>
66. Read SH, Kerssens JJ, McAllister DA, Colhoun HM, Fischbacher CM, Lindsay RS, et al. Trends in type 2 diabetes incidence and mortality in Scotland between 2004 and 2013. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Oct 28 [cited 2018 Oct 14];59(10):2106–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465219>
67. Röckl S, Brinks R, Baumert J, Paprott R, Du Y, Heidemann C, et al. All-cause mortality in adults with and without type 2 diabetes: findings from the national health monitoring in Germany. *BMJ open diabetes Res care* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 21];5(1):e000451. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29435349>
68. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Guiver T, Davidson S, Magliano DJ. Mortality Trends Among People With Type 1 and Type 2 Diabetes in Australia: 1997–2010. *Diabetes Care*. 2014 Sep;37(9):2579–86.
69. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes*

- Care. 2016 Nov;39(11):1987–95.
70. Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P, Borch-Johnsen K, Steering Group of the National Diabetes Register. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia* [Internet]. 2008 Dec 25 [cited 2018 Oct 14];51(12):2187–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815769>
 71. Diabetes Statistics in Canada | Diabetes Canada [Internet]. [cited 2018 Oct 14]. Available from: <https://www.diabetes.ca/how-you-can-help/advocate/why-federal-leadership-is-essential/diabetes-statistics-in-canada>
 72. National Diabetes Audit Report 1- Findings and Recommendations 2016-17 - NHS Digital [Internet]. [cited 2018 Oct 14]. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-audit/national-diabetes-audit-report-1-findings-and-recommendations-2016-17>
 73. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, Lin J, Geiss LS, Albright AL, et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet* [Internet]. 2018 Jun 16 [cited 2018 Oct 14];391(10138):2430–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29784146>
 74. Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016 Oct 8 [cited 2018 Oct 14];12(10):616–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27388988>
 75. Gnatiuc L, Herrington W, Halsey J, Tuomilehto J, Fang X, Kim H, et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018 Jul [cited 2018 Jul 25];6(7):538–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29752194>
 76. Bragg F, Holmes M V., Iona A, Guo Y, Du H, Chen Y, et al. Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China. *JAMA* [Internet]. 2017 Jan 17 [cited 2018 Jul 27];317(3):280. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114552>
 77. Salgado Pineda M, Franch Nadal J, Pallas Ellacuria M, Oriol Zerbe C, Grau Bartomeu J, Castellà García J. Estadísticas y causas de mortalidad en la diabetes tipo 2. Atención Primaria [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2018 Oct 22];27(9):654–7. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656701788750>

78. Orna G, Lm LA, Alonso C. Mortalidad en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 del Área de Alcañiz [Internet]. Vol. 19, AN. MED. INTERNA (Madrid). 2002 [cited 2018 Oct 21]. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v19n7/original2.pdf>
79. Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MÁ, Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF. Predictive models for all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 Oct 21];69(4):474–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234387>
80. Marcelino-Rodríguez I, Elosua R, Pérez M del CR, Fernández-Bergés D, Guembe MJ, Alonso TV, et al. On the problem of type 2 diabetes-related mortality in the Canary Islands, Spain. The DARIOS Study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016 Jan [cited 2018 Oct 21];111:74–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822715004258>
81. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. *N Engl J Med* March [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 21];3(3649):829–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109980/pdf/nihms-606545.pdf>
82. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* [Internet]. 2010 Jun 26 [cited 2018 Oct 6];375(9733):2215–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609967>
83. Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *Int J Cancer* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2018 Oct 6];128(3):635–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473855>
84. Aguilar-Palacio I, Martínez-Beneito MA, Rabanaque MJ, Borrell C, Cirera L, Daponte A, et al. Diabetes mellitus mortality in Spanish cities: Trends and geographical inequalities. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Oct 22];11(5):453–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28623082>
85. Orozco-Beltrán D, Sánchez E, Garrido A, Quesada JA, Carratalá-Munuera MC, Gil-Guillén

- VF. Evolución de la mortalidad por diabetes mellitus en España: análisis del periodo 1998-2013. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2018 Oct 22];70(6):433–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893216302901>
86. Schiebinger L, Klinge I. Gendered innovation in health and medicine. *Gend – Zeitschrift für Geschlecht, Kult und Gesellschaft* [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2018 Oct 26];7(2):29–50. Available from: <http://www.budrich-journals.de/index.php/gender/article/view/21936>
87. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet]. 2014 Aug 30 [cited 2018 Oct 27];384(9945):766–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880830>
88. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2018 Oct 27];37(1):24–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530104>
89. Annandale E, Riska E. New Connections: Towards a Gender-Inclusive Approach to Women’s and Men’s Health. *Curr Sociol* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2018 Oct 27];57(2):123–33. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0011392109103097>
90. Geary N. Counterpoint: physiologists should not distinguish “sex” and “gender.” *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 Oct 27];298(6):R1702–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357017>
91. Hammarström A, Annandale E. A Conceptual Muddle: An Empirical Analysis of the Use of ‘Sex’ and ‘Gender’ in ‘Gender-Specific Medicine’ Journals. Mintzes B, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Apr 18 [cited 2018 Oct 27];7(4):e34193. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529907>
92. WHO | Raised fasting blood glucose. WHO [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 27]; Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_glucose_text/en/
93. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F, Sereno J, Coelho Á, Pinto R, et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2013 Apr 9 [cited 2018 Oct 27];12(1):61. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570342>

94. Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, Crowde K, Hempfling A, Hook G, et al. Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation* [Internet]. 2000 May 2 [cited 2018 Oct 27];101(17):2040–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10790344>
95. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Apr [cited 2018 Oct 27];29(7):932–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334475>
96. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Sep 28 [cited 2018 Oct 27];56(14):1113–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20863953>
97. Seghieri G, Policardo L, Anichini R, Franconi F, Campesi I, Cherchi S, et al. The Effect of Sex and Gender on Diabetic Complications. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2017 Feb 17 [cited 2018 Aug 23];13(2):148–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27183843>
98. Roche MM, Wang PP. Sex Differences in All-Cause and Cardiovascular Mortality, Hospitalization for Individuals With and Without Diabetes, and Patients With Diabetes Diagnosed Early and Late. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Oct 29];36(9):2582–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23564923>
99. Jansson SPO, Andersson DKG, Svardsudd K. Mortality Trends in Subjects With and Without Diabetes During 33 Years of Follow-up. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2018 Oct 29];33(3):551–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20009100>
100. Sattar N. Gender aspects in type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2018 Aug 8];27(4):501–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X13000675>
101. Arnetz L, Rajamand Ekberg N, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Oct 29];7:409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25258546>

102. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* [Internet]. 2000 Jul [cited 2018 Oct 29];23(7):962–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895847>
103. Hu G, Jousilahti P, Sarti C, Antikainen R, Tuomilehto J. The effect of diabetes and stroke at baseline and during follow-up on stroke mortality. *Diabetologia* [Internet]. 2006 Sep 5 [cited 2018 Oct 29];49(10):2309–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-006-0378-1>
104. Peters SAE, Huxley RR, Sattar N, Woodward M. Sex Differences in the Excess Risk of Cardiovascular Diseases Associated with Type 2 Diabetes: Potential Explanations and Clinical Implications. *Curr Cardiovasc Risk Rep* [Internet]. 2015 Jul 26 [cited 2018 Jul 15];9(7):36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12170-015-0462-5>
105. Wild SH, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FGR. Criteria for previously undiagnosed diabetes and risk of mortality: 15-year follow-up of the Edinburgh Artery Study cohort. *Diabet Med* [Internet]. 2005 Apr [cited 2018 Jan 21];22(4):490–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2004.01433.x>
106. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* [Internet]. 2009 Feb [cited 2018 Oct 29];26(2):142–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236616>
107. WHO | Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 3]; Available from: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/
108. Rush EC, Freitas I, Plank LD. Body size, body composition and fat distribution: comparative analysis of European, Maori, Pacific Island and Asian Indian adults. *Br J Nutr* [Internet]. 2009 Aug 10 [cited 2018 Nov 3];102(04):632. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203416>
109. Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, Greenway FL, Johnson WD, Newton RL, et al. The Relationship of Waist Circumference and BMI to Visceral, Subcutaneous, and Total Body Fat: Sex and Race Differences. *Obesity* [Internet]. 2011 Feb 14 [cited 2018 Nov 3];19(2):402–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20948514>
110. Witt KA, Bush EA. College athletes with an elevated body mass index often have a high

- upper arm muscle area, but not elevated triceps and subscapular skinfolds. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2005 Apr [cited 2018 Nov 3];105(4):599–602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800563>
111. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity* [Internet]. 2011 May 3 [cited 2018 Nov 3];19(5):1083–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372804>
 112. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Catalan V, Rodriguez A, Galofre JC, Escalada J, et al. Clinical Usefulness of a New Equation for Estimating Body Fat. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2018 Mar 29];35(2):383–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179957>
 113. Vinknes KJ, Elshorbagy AK, Drevon CA, Gjesdal CG, Tell GS, Nygård O, et al. Evaluation of the Body Adiposity Index in a Caucasian Population: The Hordaland Health Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2013 Mar 15 [cited 2018 Nov 3];177(6):586–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444101>
 114. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes* [Internet]. 2012 Feb 17 [cited 2018 Nov 3];36(2):286–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587201>
 115. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2018 Nov 3]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 116. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Nov 3];16(1):36–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467404>
 117. Haghightdoost F, Sarrafzadegan N, Mohammadifard N, Asgary S, Boshtam M, Azadbakht L. Assessing body shape index as a risk predictor for cardiovascular diseases and metabolic syndrome among Iranian adults. *Nutrition* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Nov 3];30(6):636–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24800666>
 118. Martín V, Dávila-Batista V, Castilla J, Godoy P, Delgado-Rodríguez M, Soldevila N, et al. Comparison of body mass index (BMI) with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes. *BMC Public Health* [Internet]. 2016 Jan 27 [cited 2018 Nov 3];16:82. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817835>

119. J. Vinknes K, Nurk E, Tell G, Sulo G, Refsum H, Elshorbagy A. The relation of CUN-BAE index and BMI with body fat, cardiovascular events and diabetes during a 6-year follow-up: the Hordaland Health Study. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2017 Nov 8 [cited 2018 Nov 3];Volume 9:555–66. Available from: <https://www.dovepress.com/the-relation-of-cun-bae-index-and-bmi-with-body-fat-cardiovascular-eve-peer-reviewed-article-CLEP>
120. Defunciones según la Causa de Muerte Principales causas de muerte por grupos de enfermedades 1 [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 5]. Available from: https://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf
121. Banegas JR, Díez Gañán L, González Enríquez J, Villar Álvarez F, Rodríguez-Artalejo F. La mortalidad atribuible al tabaquismo comienza a descender en España. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2018 Dec 9];124(20):769–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775305718893>
122. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Cardiovascular Risk Factors in Spain in the First Decade of the 21st Century, a Pooled Analysis With Individual Data From 11 Population-Based Studies: the DARIOS Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2018 Dec 6];64(4):295–304. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585711001320>
123. Balaguer Vintró I. LOS ESTUDIOS LONGITUDINALES EN LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2004 [cited 2018 Dec 9];78(2):149–66. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272004000200003
124. Sergio Valdés, Patricia Botas ED y FDC. Riesgo de mortalidad en diabetes diagnosticada, diabetes no diagnosticada y prediabetes en población adulta española. Estudio Asturias 1998-2004. *Rev Española Cardiol*. 2009;62(5):528–34.
125. Botas Cervero P, Delgado Álvarez E, Castaño Fernández G, Díaz de Greñu C, Prieto Santiago J, Díaz Cadórniga FJ. Prevalencia de diabetes Mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clínica Española* [Internet]. 2002 [cited 2017 Apr 14];202(8):421–7. Available from: <http://www.revclinesp.es/es/prevalencia-diabetes-mellitus-e-intolerancia/articulo/13035639/>
126. Valdés S, Botas P, Delgado E, Cadórniga FD. Mortality Risk in Spanish Adults With

- Diagnosed Diabetes, Undiagnosed Diabetes, or Pre-Diabetes. The Asturias Study 1998-2004. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2018 Nov 3];62(5):528–34. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585709718353>
127. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* [Internet]. 1988 Apr [cited 2017 Apr 22];115(4):869–75. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3354416>
 128. Schisterman EF, Faraggi D, Reiser B. Adjusting the generalized ROC curve for covariates. *Stat Med* [Internet]. 2004 Nov 15 [cited 2019 Jan 20];23(21):3319–31. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15490426>
 129. Kowall B, Rathmann W, Heier M, Giani G, Peters A, Thorand B, et al. Categories of glucose tolerance and continuous glycemic measures and mortality. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2011 Aug 23 [cited 2018 Jan 21];26(8):637–45. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21785986>
 130. MEISINGER C, WOLKE G, BRASCHE S, STRUBE G, HEINRICH J. Postload Plasma Glucose and 30-Year Mortality Among Nondiabetic Middle-Aged Men From the General Population: The ERFORT Study. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2018 Mar 29];16(7):534–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406244>
 131. Lind M, Garcia-Rodriguez LA, Booth GL, Cea-Soriano L, Shah BR, Ekeroth G, et al. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia* [Internet]. 2013 Dec 11 [cited 2018 Oct 13];56(12):2601–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114114>
 132. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KMV, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 Aug 7 [cited 2018 Oct 14];147(3):149–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17576993>
 133. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Guiver T, Davidson S, Magliano DJ. Mortality Trends Among People With Type 1 and Type 2 Diabetes in Australia: 1997–2010. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Mar 29];37(9):2579–86. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947787>
 134. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*

- [Internet]. 2016 Nov 23 [cited 2018 May 5];355:i5953. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27881363>
135. Gordon-Dseagu VLZ, Mindell JS, Steptoe A, Moody A, Wardle J, Demakakos P, et al. Impaired Glucose Metabolism among Those with and without Diagnosed Diabetes and Mortality: A Cohort Study Using Health Survey for England Data. Obukhov AG, editor. PLoS One [Internet]. 2015 Mar 18 [cited 2018 May 5];10(3):e0119882. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785731>
 136. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Angelantonio E Di, et al. The lancet. [Internet]. Vol. 375, LANCET. J. Onwhyn; 1823 [cited 2018 Jul 27]. 2215-2222 p. Available from: [https://www.rug.nl/research/portal/publications/diabetes-mellitus-fasting-blood-glucose-concentration-and-risk-of-vascular-disease\(34a06876-327c-4d41-8483-364c5551d798\)/export.html](https://www.rug.nl/research/portal/publications/diabetes-mellitus-fasting-blood-glucose-concentration-and-risk-of-vascular-disease(34a06876-327c-4d41-8483-364c5551d798)/export.html)
 137. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. Diabetologia [Internet]. 2014 Aug 25 [cited 2018 Jul 25];57(8):1542–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859435>
 138. Wakabayashi I. Gender differences in cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease and those with type 2 diabetes. J Thorac Dis [Internet]. 2017 May [cited 2018 Aug 23];9(5):E503–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28616322>
 139. Campbell PT, Newton CC, Patel A V, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. Diabetes Care [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Jan 3];35(9):1835–44. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699290>
 140. Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski R V, Williams GM, Doi SA. Diabetes and cancer I: risk, survival, and implications for screening. Cancer Causes Control [Internet]. 2012 Jun [cited 2019 Jan 3];23(6):967–81. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552844>
 141. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ [Internet]. 2006 Jan 14 [cited 2018 Jul 19];332(7533):73–8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371403>

142. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *Lancet* [Internet]. 2014 Jun 7 [cited 2018 Jul 15];383(9933):1973–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613026>
143. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex Differences in Endothelial Function Markers Before Conversion to Pre-Diabetes: Does the Clock Start Ticking Earlier Among Women?: The Western New York Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2018 Aug 8];30(2):354–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259507>
144. Bertram MY, Vos T. Quantifying the duration of pre-diabetes. *Aust N Z J Public Health* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 Aug 8];34(3):311–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20618275>
145. Sattar N, Gill JMR. Type 2 diabetes in migrant south Asians: mechanisms, mitigation, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2018 Aug 8];3(12):1004–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858715003265>
146. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women’s Heart Health Study. *Diabetologia* [Internet]. 2012 Jan 23 [cited 2018 Aug 23];55(1):80–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-011-2284-4>
147. Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. *Heart* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2018 Aug 23];94(1):108–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083955>
148. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl S V. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 Jan 3];91(1):76–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11189829>
149. Larranaga I, Arteagoitia JM, Rodriguez JL, Gonzalez F, Esnaola S, Pinies JA, et al. Socio-economic inequalities in the prevalence of Type 2 diabetes, cardiovascular risk factors

- and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. *Diabet Med* [Internet]. 2005 Aug [cited 2019 Jan 3];22(8):1047–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026371>
150. Tang M, Chen Y, Krewski D. Gender-related differences in the association between socioeconomic status and self-reported diabetes. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Jan 3];32(3):381–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12777423>
151. Escolar Pujolar A. Determinantes sociales frente a estilos de vida en la diabetes mellitus de tipo 2 en Andalucía: ¿la dificultad para llegar a fin de mes o la obesidad? *Gac Sanit* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2019 Jan 3];23(5):427–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911109001277>
152. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes* [Internet]. 2008 Aug 11 [cited 2018 Nov 3];32(S3):S56–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695655>
153. Fuster-Parra P, Bennasar-Veny M, Tauler P, Yañez A, López-González AA, Aguiló A. A Comparison between Multiple Regression Models and CUN-BAE Equation to Predict Body Fat in Adults. Alemany M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 30 [cited 2018 Nov 3];10(3):e0122291. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25821960>
154. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* [Internet]. 2009 Jun 23 [cited 2018 Nov 3];119(24):3078–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506114>
155. Katsiki N, Ntaios G, Vemmos K. Stroke, obesity and gender: A review of the literature. *Maturitas* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Nov 3];69(3):239–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21602002>
156. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2018 Jul 25];3(3):198–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660575>
157. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskeva E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2019 Jan 20];356:j477. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246088>

158. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Aug 25 [cited 2019 Jan 20];375(8):794–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557308>
159. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* [Internet]. 2008 Feb 16 [cited 2019 Jan 20];371(9612):569–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327>
160. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 1998 Nov [cited 2018 Dec 16];52(11):707–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10396503>
161. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo xxi: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2018 Dec 16];64(4):295–304. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893211001515>
162. Mario Margolles Martins RSFPMG, Ignacio Donate Suárez Eva García Fernández. Atlas de la diabetes mellitus en Asturias [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 16]. Available from: https://obsaludasturias.com/obsa/wp-content/uploads/bsk-pdf-manager/ATLASDMCcompressed_def_37.pdf
163. Juan A División Garrote(1), Javier Massó Orozco (2), Lucinio Carrión Valero (3) J, López Abril (4) , Julio A Carbayo Herencia (5) LMAR (4) y VG, Guillén (6). Todos en nombre del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete, (GEVA). EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO Y DEL RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL EN POBLACIÍN MAYOR DE 18 AÑOS DE LA PROVINCIA DE ALBACETE (1992-94 a 2004-06) [Internet]. 2011 [cited 2018 Dec 16]. Available from: http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v85n3/06_original4.pdf
164. José Medrano M, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005 Apr [cited 2018 Dec 17];124(16):606–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775305718315>

165. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomàs Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2018 Dec 17];58(4):367–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893205739154>
166. Rigo Carratalá F, Frontera Juan G, Llobera Cànaves J, Rodríguez Ruiz T, Borrás Bosch I, Fuentespina Vidal E. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las Islas Baleares (estudio CORSAIB). *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2018 Dec 17];58(12):1411–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893205740719>
167. Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, López García E, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. La epidemia de obesidad y sus factores relacionados: el caso de España. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2003 [cited 2018 Dec 17];19(suppl 1):S101–10. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2003000700011&lng=es&tlng=es
168. Luengo Fernández E, Ordóñez Rubio B, Bergua Martínez C, Laclaustra Gimeno M. Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2006 Jan 3 [cited 2019 Feb 3];5(Supl.D):21–9. Available from: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid=13083445
169. DÍA MUNDIAL SIN TABACO 31 DE MAYO DE 2018 D TABACO Y CARDIOPATIAS [Internet]. [cited 2018 Dec 19]. Available from: https://www.asturias.es/webasturias/GOBIERNO/ACTUALIDAD/pdfs/2018/2018_05_28_dm_sin_tabaco_2018.pdf

ANEXOS

RESEARCH ARTICLE

Mortality risk in adults according to categories of impaired glucose metabolism after 18 years of follow-up in the North of Spain: The Asturias Study

Jessica Ares^{1☉‡*}, Sergio Valdés^{2☉‡}, Patricia Botas^{3☉‡‡}, Cecilia Sánchez-Ragnarsson^{1‡‡}, Sandra Rodríguez-Rodero^{1‡‡‡b}, Paula Morales-Sánchez^{1‡‡‡b}, Edelmiro Menéndez-Torre^{1‡‡‡b‡}, Elías Delgado^{1‡‡‡b‡}

1 Asturias Central University Hospital, Endocrinology and Nutrition Department, Oviedo, Asturias, Spain, 2 Málaga Regional University Hospital, Endocrinology and Nutrition Department, Málaga, Andalucía, Spain, 3 San Agustín University Hospital, Endocrinology Department, Avilés, Asturias, Spain

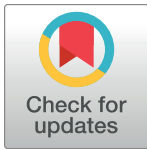
☉ These authors contributed equally to this work.

‡‡ Current address: ISPA, Principality of Asturias Health Research Institute, Oviedo, Asturias, Spain

‡‡‡ Current address: University of Oviedo, Asturias, Spain.

‡ JA, SV and PB are first authors. EM and ED contributed equally as senior authors.

* jessiaresb@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Ares J, Valdés S, Botas P, Sánchez-Ragnarsson C, Rodríguez-Rodero S, Morales-Sánchez P, et al. (2019) Mortality risk in adults according to categories of impaired glucose metabolism after 18 years of follow-up in the North of Spain: The Asturias Study. PLoS ONE 14(1): e0211070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070>

Editor: Venkata Naga Srikanth Garikipati, Temple University, Lewis Katz School of Medicine, UNITED STATES

Received: September 26, 2018

Accepted: January 7, 2019

Published: January 31, 2019

Copyright: © 2019 Ares et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are located in the following repository: <https://figshare.com/s/89150653bc548e0a1283>.

Funding: This work was supported by a grant from the Fondo de Investigación Sanitaria (98/0462) and a grants from the Consejería de Salud del Principado de Asturias and Pfizer Laboratories. Recently, Sanofi Laboratories supported follow-up

Abstract

People who develop type 2 diabetes (T2D) are known to have a higher mortality risk. We estimated all-cause, cardiovascular, and cancer mortality-risks in our patient cohort according to categories of impaired glucose metabolism. This 18-year retrospective analysis included a region-wide, representative sample of a population aged 30–75 years. Age- and sex-stratified hazard ratios (HRs) were calculated for 48 participants with diagnosed T2D, 83 with undiagnosed T2D (HbA1c $\geq 6.5\%$, fasting glycemia ≥ 126 mg/dL, or glycemia after 75 g glucose load ≥ 200 mg/dL); 296 with prediabetes (HbA1c 5.7%–6.4%, fasting glycemia 100–125 mg/dL, or glycemia after 75 g glucose load 140–199 mg/dL), and 607 with normoglycemia. Over 18,612 person-years, 32 individuals with undiagnosed T2D, 30 with diagnosed T2D, 62 with prediabetes, and 80 with normoglycemia died. Total sample crude mortality rate (MR) was 10.96 deaths per 1,000 person-years of follow-up. MR of the diagnosed T2D group was more than 3-times higher and that of newly diagnosed T2D was 2-times higher (34.72 and 21.42, respectively) than total sample MR. Adjusted HR for all-cause mortality was 2.02 (95% confidence interval 1.29–3.16) and 1.57 (95% CI 1.00–2.28) in the diagnosed T2D group and the newly diagnosed T2D group, respectively. Adjusted HR for cardiovascular mortality in the T2D group was 2.79 (95% CI 1.35–5.75); this risk was greatly increased in women with T2D: 6.72 (95% CI 2.50–18.07). In Asturias, age- and sex-standardized all-cause mortality is more than 2-times higher for adults with T2D than for adults without T2D. The HR for cardiovascular mortality is considerably higher in T2D women than in normoglycemic women.

and fieldwork (done by Alicia Cobo, C.S. and J. A.) in 2010 and 2016 by grants. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have a competing interest to declare: Sanofi and Pfizer helped us with grants to support field work. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Abbreviations: T2D, Type 2 diabetes; HR, Hazard ratio; MR, Mortality Rate; HbA1c, Glycohemoglobin; BMI, Body mass index; BP, Blood pressure; OGTT, Oral glucose tolerance test; HDL, High-density cholesterol; LDL, Low-density cholesterol; HPLC, High power liquid chromatography; ADA, American Association of Diabetes; IGT, Impaired glucose tolerance; IFG, Impaired fasting glucose; NGT, Normal glucose tolerance; BF, Body fat; RR, Relative risk.

Introduction

Worldwide mortality caused by diabetes reached four million in 2017 [1]. About half of diabetes-related mortality (48%) occurs in people younger than 60 years. Although a decrease in mortality caused by diabetes has been observed in Europe and North America [2], diabetes continues to reduce life expectancy by 6–8 years in people diagnosed at the age of 50 years. The majority (>50%) of diabetes-caused mortality is from cardiovascular diseases.

The association between diabetes and premature death has been confirmed by a review of 97 prospective trials with 820,900 people [3]. As a high percentage of type 2 diabetes (T2D) has not been diagnosed, the mortality risk in this population has not been sufficiently investigated. The DECODE study (13 European cohorts) defined the proportion of unknown diabetes to be between 39% and 70%, depending on sex and age [4]. According to the latest International Diabetes Federation Diabetes Atlas [1], it has been estimated that, globally, as many as 212.4 million people or half (50.0%) of all people aged 20–79 years with T2D are unaware of their disease.

T2D increases both cardiovascular and all-cause mortality [5]. Both appear to have a directly proportional relationship with glycemia [6]. Despite this, there is no homogeneity in different studies regarding the magnitude of the potential risks.

Materials and methods

The Asturias study

The Asturias Study is a population-based prospective cohort study of T2D and cardiovascular risk factors whose framework is the population of Asturias (a region in the north of Spain). The first phase was conducted in 1998–1999, with the aim to determine the prevalence of T2D (both diagnosed and undiagnosed) in the Asturias population. Asturias is home to approximately 1 million people, mostly white. More than half of the population lives in urban areas. A two-stage, probability cluster sampling procedure was applied. First, we selected 15 of 75 Asturias districts for analysis. Second, we selected age- and sex-stratified random samples of adults aged 30–75 years from each district [7]. Participants were randomly selected from the general population.

The resulting sample included 1,875 people; 87 were excluded due to pre-specified criteria (e.g., type 1 diabetes mellitus, pregnancy, severe disease, hospitalization, and treatment with hyperglycemic drugs) and 162 were excluded due to lack of contact data. Our final sample included 1,626 people but only 1,034 (63.6% response rate) participated.

Healthcare Principality of Asturias Ethics Committee approved the study, and all participants gave written informed consent. A health survey was conducted within the sample to collect relevant information, including demographic data, smoking habits, physical activity, socioeconomic status, and family history of T2D. Cardiovascular risk factors were assessed using standardized methods based on World Health Organization (WHO) recommendations [8]. Height and weight were measured with the participant wearing light clothing and without shoes, and body mass index (BMI) was calculated (weight in kilograms divided by the square of the height in meters). Blood pressure (BP) was measured using a digital sphygmomanometer (OMROM MX3, OMROM Healthcare, Tokyo, Japan) with the person seated and at rest. The mean of two BP measurements, taken 1–2 min apart, was used for this analysis.

Measurements

As we used data collected in 1998, the methodology is similar to that described by Valdés et al. in 2009 [9]. Oral glucose tolerance tests (OGTTs) were performed in all individuals without

previously known T2D. Fifteen minutes after each blood extraction, the blood was centrifuged *in situ* using a portable centrifuge. The samples were transported daily in a portable refrigerator (4–6°C) for processing at the Clinical Biochemistry laboratory of the Hospital Universitario Central de Asturias. Glucose levels were measured after fasting and after the OGTT (glucose-hexokinase enzyme method, Hitachi 747 analyzer, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Measurements were also made of concentrations of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides (colorimetric enzyme method, Hitachi 747 analyzer, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (Friedewald equation), and glycohemoglobin (HbA1c) (high-performance liquid chromatography, Jokoh HS-10 automated HbA1c analyzer, computer interface RS232). Initial Japanese HbA1c measurements were standardized to International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) values (Japanese Society of Clinical Chemistry HbA1c = 0.927 (IFCC HbA1c) + 1.73).

Diagnosed diabetes was defined according to self-reported medical diagnosis or the use of antidiabetic drugs. We used ADA (American Association of Diabetes) 2018 criteria to define categories of glucose metabolism: newly diagnosed diabetes (≥ 126 mg/dL/ ≥ 7.0 mmol/L fasting, ≥ 200 mg/dL/ ≥ 11.1 mmol/L 2-h post-glucose load, or HbA1c $\geq 6.5\%$); impaired glucose tolerance (IGT) (2-h post-glucose load during 75-g OGTT 140 mg/dL [7.8 mmol/L] to 199 mg/dL [11.0 mmol/L]); impaired fasting glucose (IFG) (fasting plasma glucose 100 mg/dL [5.6 mmol/L] to 125 mg/dL [6.9 mmol/L]); and NGT. Prediabetes includes IFG and/or IGT and/or HbA1c 5.7%–6.4% (39–47 mmol/mol).

Previous reports about the Asturias Study [7,9,10] used WHO 1999 criteria to define categories of glucose metabolism; the difference from the criteria used in this study is that IFG is between 6.1 and 7.0 mmol/L, and HbA1c is not considered a diagnostic parameter. Body fat percentage (BF%) was calculated by applying the Clinica Universidad de Navarra—Body Adiposity Estimator (CUN-BAE) predictive equation (11)(11)(11)(11)(11)(11)[11]. Obesity was taken to be a BF% $\geq 25\%$ in men and $\geq 35\%$ in women.

Follow up and mortality

In December 2016, the vital status of the initial cohort (studied in 1998–1999) was updated. Deaths were recorded by healthcare card data of Principality of Asturias. Cause of death for the 18-year follow-up was ascertained by our register of mortality. All deaths were coded according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (WHO) [12]. Codes I00–I99 (cardiovascular diseases) or R96 (sudden death, unknown cause) defined cardiovascular mortality because, generally, sudden death is due to cardiovascular disease [13]. Codes C00–D48 defined cancer death.

Statistical analysis

All calculations were performed with SPSS version 21.0 (SPSS Inc, 2013). The reported P-values were based on a two-tailed test with a limit of statistical significance set to $P < 0.05$. Evaluation of the risk of death in the different categories of dysglycemia was done by classifying the people included in the registry of deaths into four groups according to the results of the OGTT during the first study (ADA 2018 criteria). Comparisons between groups for quantitative variables were done with an analysis of variance. The person-years of follow-up were estimated for each group, as was the number of events (deaths), by calculating the mortality rates for every 1000 inhabitant-years (95% confidence interval [CI]).

Cox regression analysis was used to analyze the accumulated impact curves and the corresponding hazard ratios (HRs) of death, adjusted for age, sex, and multivariable (adjusted for age, sex, BMI, history of high BP, smoking habits, LDL-C, glomerular filtration rate, and the

prior presence of cardiovascular disease) in the different groups. Hazard ratios represent the ratio of death probabilities. For example, a hazard ratio of 2 for the diagnosed diabetes group means that this group has twice the risk of dying than the normoglycemia group.

Results

Baseline characteristics

The Asturias Study cohort included 1,034 individuals (58.7% with normoglycemia, 28.1% with prediabetes, 4.6% with known T2D, and 9.6% with newly diagnosed T2D). Individuals with previously known T2D were significantly older, less likely to smoke, had higher systolic BP, more previous history of cardiovascular disease, higher triglycerides, and lower glomerular filtration rate than individuals in the other groups. However, they had similar or even lower figures for total cholesterol and LDL-C than the general population without dysglycemia; these values were highest in the groups with prediabetes and undiagnosed DM. Likewise, there was a progressive increase in LDL-C across the groups of fasting hyperglycemia and HbA1c. Of note was the fact that the mean levels of HbA1c in the group with undiagnosed T2D were almost within the range of normality. Newly diagnosed T2D had the highest BF% (Table 1).

Mortality by glucose tolerance categories

Over the 18 years of follow-up, 204 (19.8%) deaths were recorded. Deaths were classified in three groups according to etiology: cardiovascular, 74 (36.3%); cancer, 72 (35.3%); and other causes, 58 (28.4%). The crude rate for all-cause mortality was 10.96% (95% CI 9.55–12.57) per 1,000 person-years. Crude mortality rates for people without carbohydrate metabolism disorders were the lowest compared to those of people with prediabetes, known T2D, and unknown T2D (Table 2 and Fig 1).

The age- and sex-adjusted mortality risks were almost equal in the NGT and prediabetes groups and higher in subjects with previously undiagnosed T2D; however, the risks were not as high as for known T2D at baseline (Table 2). After multivariable adjustment, people with known T2D had a mortality rate (MR) more than two-fold greater than people in the NGT group (2.02 [95% CI 1.29–3.16]); whereas, for people with undiagnosed T2D, the MR was 1.51-times higher (95% CI 1.00–2.28) (Fig 2).

The risk of death in those with T2D, both diagnosed and undiagnosed, versus those without dysglycemia was 1.71 (95% CI 1.25–2.34) in the multivariate model and 1.78 (95% CI 1.31–2.42) in the model adjusted for age and sex.

Cause of death, age, and sex differences

Individuals with T2D presented with higher risks of cardiovascular and cancer death in the 18-year follow-up. In adjusted models, cancer mortality was slightly increased in subjects with known and undiagnosed T2D, whereas cardiovascular mortality was highly increased in both groups (Table 3).

Individuals who died of cancer were younger than those who died from other causes. Previous cardiovascular disease, a higher level of HbA1c, and a history of hypertension predicted deaths from cardiovascular events. Furthermore, smoking was more common in people who died of cancer (Table 4).

Moreover, persons with a history of cardiovascular disease had a higher risk of all-cause (and especially cardiovascular) mortality, with statistical significance. HRs for persons with previously known T2D compared to those in the NGT group were higher in women than in

Table 1. Metabolic and cardiovascular risk parameters according to the different clinical categories of dysglycemia during the first phase of the study (1998–1999).

	Total population	Normoglycemia	Prediabetes	Unknown diabetes	Diagnosed diabetes	P-value
Patients (n)	1034	607	296	83	48	<0.001
Men (%)	473 (45.7)	238 (39.2)	160 (54.1)	47 (57.6)	28 (58.3)	<0.001
Age (years)	52.1±13.4	49.4±3	56.5±12	61.5±11.2	65.6±8.6	<0.001
Smokers (%)	293 (28.3)	177 (29.2)	65 (22)	19 (22.9)	10 (20.8)	<0.001
Previous CVD (%)	49 (4.7)	12 (2)	19 (6.4)	9 (10.8)	9 (18.8)	0.001
Estimated body fat (%)	34.6±8.1	33.6±7.7	35.6±8.4	37.7±7.7	36.0±9.7	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.6±4.7	26.5±4.3	28.9±4.4	30.5±4.8	28.9±5.7	<0.001
SBP (mmHg)	134.2±22.1	127.4±19.4	139.9±21	151.6±21.1	155.3±22.8	<0.001
DBP (mmHg)	83.7±13.5	80.1±12.4	87.5±13.7	91±13.2	91.8±11.6	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	223.45.5	223.9±40.6	236.4±43.4	240.7±38.4	235.9±95.4	<0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	56.3±14.2	58.3±14.7	54.2±12.6	51.8±14.2	51.7±12.9	<0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	149.6±37.0	145.7±36.6	156.3±38.4	158.6±33.5	141.3±30.9	<0.001
TG (mg/dL)	125.0±61.3	102.8±66.1	130.5±65.7	154.3±78.3	152.5±77.8	<0.001
eGFR (ml/min)	78.6±19.3	83.1±18.9	73.6±18.1	71.5±17	65.6±19.1	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	100.2±23.5	89.6±6.2	104.6±9.0	123.4±23.3	168±56.2	<0.001
HbA1c (%)	5.3±0.8	5±0.4	5.3±0.4	6±1	7.5±1.7	<0.001

Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; TG, triglycerides; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, glycohemoglobin.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070.t001>

men (2.56 vs. 1.76). Furthermore, men with newly diagnosed T2D had a higher risk of cardiovascular death than men with previously diagnosed T2D.

The HR for cardiovascular mortality in women with known T2D was 6.72 (95% CI 2.50–18.07) vs. 1.66 (95% CI 0.46–5.95) in men with the same condition (Fig 3).

Cancer mortality was also increased in people with known T2D, especially in men; however, it was not statistically different (Fig 4).

People younger than 45 years with T2D (both diagnosed and unknown) had a strongly increased mortality risk compared to the NGT group of the same age. This risk decreased with increasing age (Table 5).

Table 2. Crude and standardized hazard ratios and rates for all-cause mortality.

	Normoglycemia	Prediabetes	T2D			Total
			Unknown T2D	Known T2D	Total T2D	
Patients (n)	607	296	83	48	131	1034
Deaths (n)	80	62	32	30	62	204
Deaths/1,000 person-years (95% CI)	7.32 (5.72–8.92)	11.64 (8.74–14.54)	21.42 (14.00–28.84)	34.72 (22.3–47.13)	27.12 (21.14–34.79)	10,96 (9.55–12.57)
HR (95% CI)	1	1.68 (1.20–2.33)	3.53 (2.34–5.32)	7 (4.60–10.67)	3.82 (2.83–5.15)	
Age- and sex-adjusted HR (95% CI) for all-cause mortality	1	1.05 (0.75–1.47)	1.57 (1.04–2.39)	2.20 (1.43–4.00)	1.78 (1.31–2.42)	
Multivariate for all-cause mortality	1	0.99 (0.71–1.39)	1.51 (1.00–2.28)	2.02 (1.29–3.16)	1.71 (1.25–2.34)	

*Previously adjusted by age, sex, previous cardiovascular disease, smoking habits, history of high blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, estimation of glomerular filtration rate and body mass index.

Abbreviations: T2D, type 2 diabetes; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070.t002>

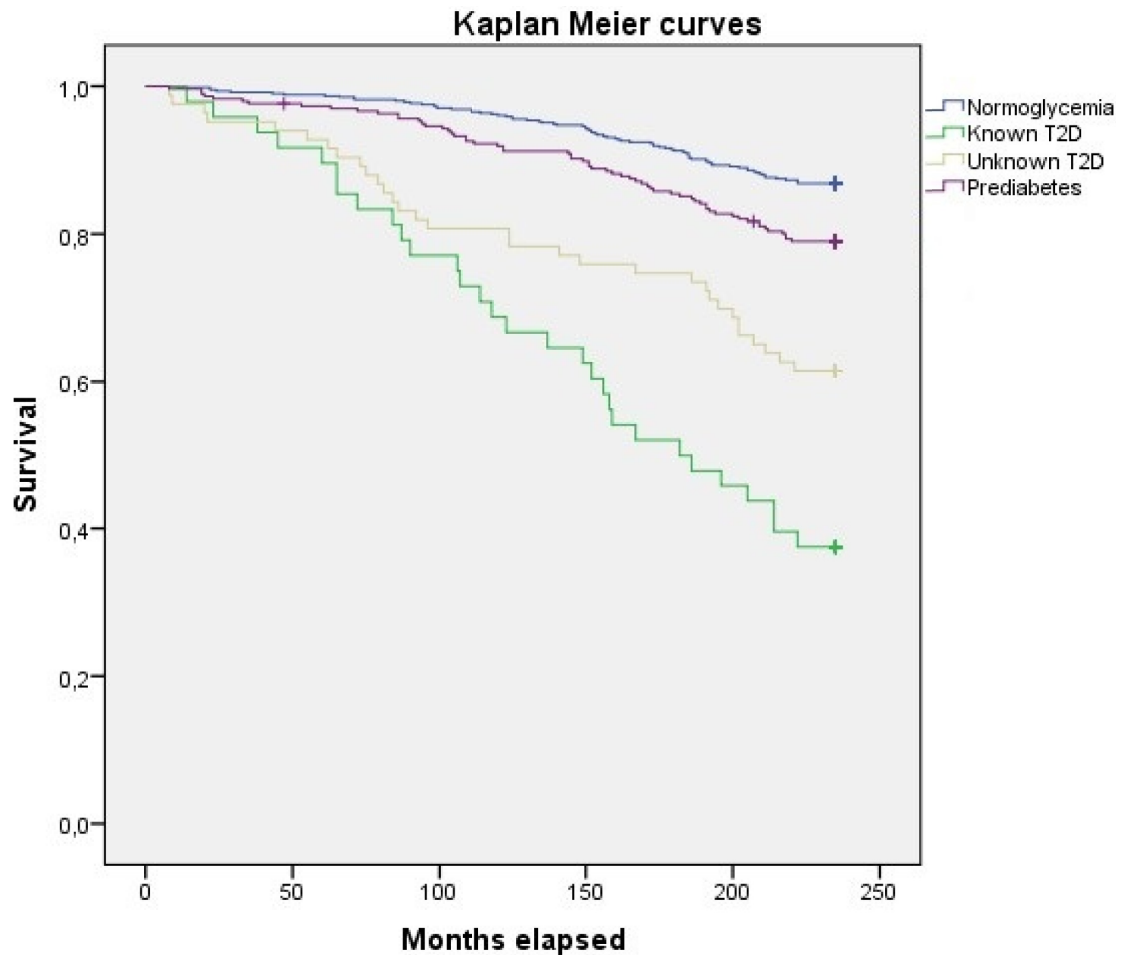


Fig 1. Accumulated all-cause mortality Kaplan-Meier curves for the groups with normoglycemia, prediabetes, unknown T2D and known T2D. Not adjusted model.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070.g001>

Discussion

In this Spanish population-based sample, regionally representative with up to 18-year follow-up, mortality risk was more than two-times higher (2.02) among adults with known T2D than among adults in the NGT group. Risk of death associated with T2D was especially increased in younger age groups. Moreover, mortality risk was notably higher in women with T2D than in men (both with known and undiagnosed T2D) because of an increase in cardiovascular mortality.

Although previous studies reported different data, comparability is limited because of differences in numbers, age, and sex structures. In 2017, Röckl et al. [14] published a similar study with 6550 participants (575 with T2D) that showed that mortality was almost twice as high in the T2D group than in the NGT group; however, mortality tended to be higher in men than in women in the case of undiagnosed T2D. Tancredi et al. [15] followed 435,369 Swedish persons with T2D aged ≥ 18 years from 1998–2011 and compared their mortality to matched controls. The HR for mortality was 1.77 (95% CI 1.03–3.04) in the T2D group. The KORA S4 study compared a population of 1466 German adults aged 55–74 years and reported higher mortality rates in people with known T2D than for those in the NGT group: 2.6 (95% CI 1.7–3.8) [16]. The ERFORT study (1125 German men aged 40–59 years) compared men with known T2D

Total mortality

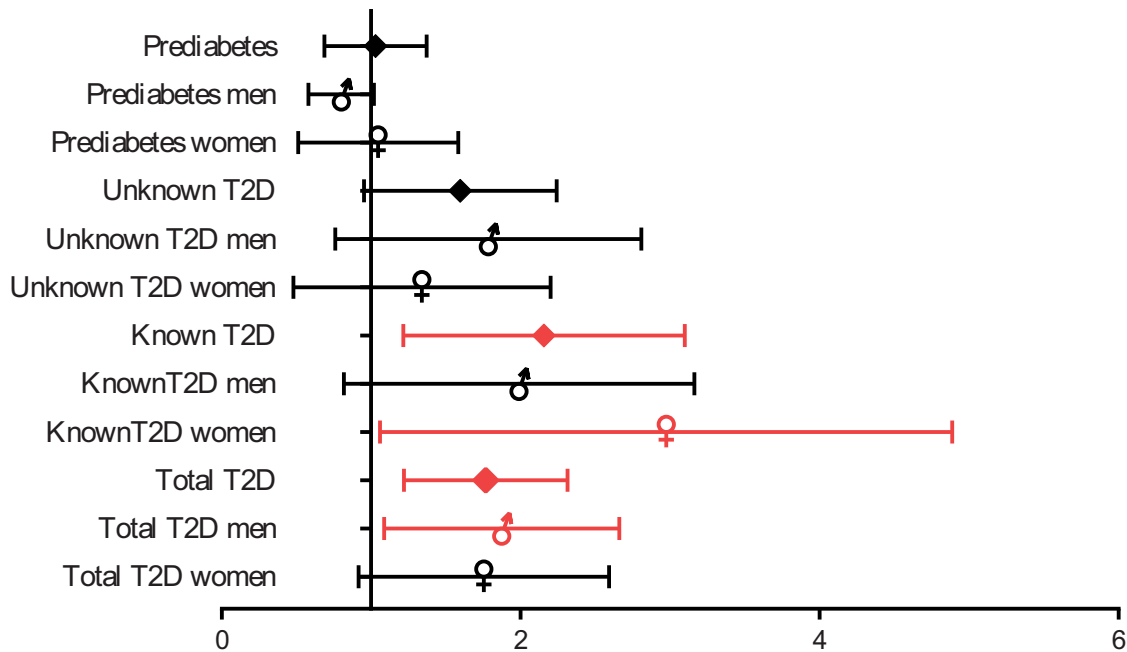


Fig 2. HR (95% CI) for all-cause mortality depending on gender and presence of known or undiagnosed T2D. Model adjusted for gender, age, body mass index, history of previous cardiovascular disease, history of high blood pressure, smoking, low density lipoprotein cholesterol and estimated glomerular filtration rate.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070.g002>

and normoglycemia. Mortality risks ranged from 1.86 (95% CI 1.22–2.84) to 2.22 (95% CI 1.36–3.63) depending on the duration of follow-up [17].

Lind et al. [18] used healthcare databases in Canada and the United Kingdom (UK) to calculate annual MRs for adults aged ≥20 years with and without T2D from 1996–2009. HRs for mortality were higher for those with T2D: 2.68 (95% CI 1.51–4.74) in Canada and 2.41 (95%

Table 3. Hazard ratios for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality based on dysglycemia categories.

Dysglycemia Categories	All-cause mortality			CV mortality			Cancer mortality		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Euglycemia	1			1			1		
Prediabetes	0.99	0.71–1.39	0.95	1.07	0.59–1.94	0.83	0.78	0.43–1.40	0.40
Men	0.89	0.55–1.41	0.61	1.35	0.58–3.15	0.49	0.85	0.41–1.75	0.66
Women	0.96	0.56–1.62	0.87	1.04	0.44–2.50	0.92	0.64	0.23–1.81	0.40
Known T2D	2.02	1.29–3.16	0.002	2.79	1.35–5.75	0.006	1.77	0.78–4.03	0.17
Men	1.76	0.95–3.26	0.130	1.66	0.46–5.95	0.44	2.30	0.85–6.22	0.10
Women	2.56	1.30–5.06	0.007	6.72	2.50–18.07	0.001	1.70	0.36–8	0.50
Unknown T2D	1.51	1.00–2.28	0.050	1.44	0.67–3.08	0.35	1.33	0.65–2.74	0.43
Men	1.59	0.87–2.89	0.130	2.06	0.60–7.04	0.25	1.68	0.69–4.08	0.25
Women	1.15	0.60–2.28	0.580	1.93	0.66–5.63	0.23	0.68	0.17–1.81	0.58
Total T2D	1.71	1.25–2.34	0.001	1.82	1.09–3.03	0.027	1.67	0.96–2.90	0.07
Men	1.76	1.15–2.71	0.010	1.57	0.68–3.65	0.29	2.04	1.03–4.04	0.04
Women	1.62	0.99–2.65	0.055	3.31	1.59–6.89	0.001	1.09	0.38–3.12	0.87

Abbreviations: CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; T2D, type 2 diabetes. The statistically significant results are marked in bold.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070.t003>

Table 4. Differences in metabolic and biochemical data according to causes of mortality.

	CV mortality (74)	Cancer mortality (72)	Others (58)	P-value
Age at death, years	77.64±9.78	73.75±10.95	77.91±11.65	0.041
eGFR (ml/min)	68.40±18.13	69.01±16.28	69.32±16.49	0.453
LDL cholesterol (mg/mL)	160.58±45.75	149.15±42.86	156.47±42.13	0.291
BMI (kg/m ²)	28.87±5.33	28.11±4.14	28.65±4.41	0.602
HbA1c (%)	6.03±1.56	5.43±0.83	5.53±1.14	0.007
Previous CVD (%)	18 (24.3)	8 (11.1)	4 (6.9)	0.011
Men (%)	35 (47.3)	47 (65.3)	29 (50)	0.07
Smokers (%)	11 (14.9)	19 (26.4)	8 (13.8)	0.08
Previous HBP (%)	39 (52.7)	24 (33.3)	17 (29.3)	0.01
No sport (%)	70 (94.6)	64 (88.9)	52 (89.6)	0.43
SBP (mmHg)	151.35±20.65	148.74±22.16	144.36±25.24	0.21
DBP (mmHg)	88.62±13.27	89.64±14.87	86.60±13.86	0.46
Total cholesterol (mg/dL)	240.59±50.04	227.42±47.03	241.31±45.85	0.16
HDL cholesterol (mg/dL)	53.02±13.20	53.87±14.23	58.30±14.40	0.08
Triglycerides (mg/dL)	141.04±77.22	123.39±56.70	132.69±70.25	0.31
Estimated fat index (%)	37.40±8.73	34.21±8.50	36.80±8.55	0.06

CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL, low-density lipoprotein; BMI, body mass index; HbA1c, glycohemoglobin; CVD, cardiovascular disease; HBP, high blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high-density lipoprotein. The statistically significant results are marked in bold.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070.t004>

Cardiovascular mortality

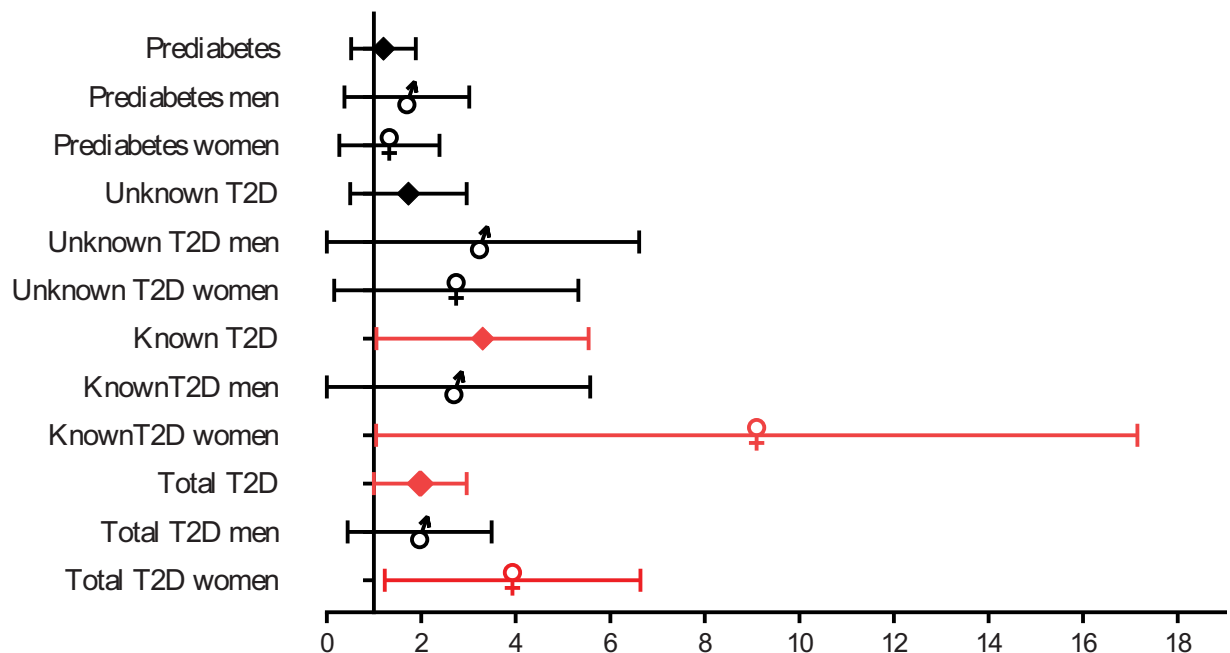


Fig 3. HR (95% CI) for cardiovascular mortality depending on gender and presence of known or undiagnosed T2D.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070.g003>

Cancer mortality

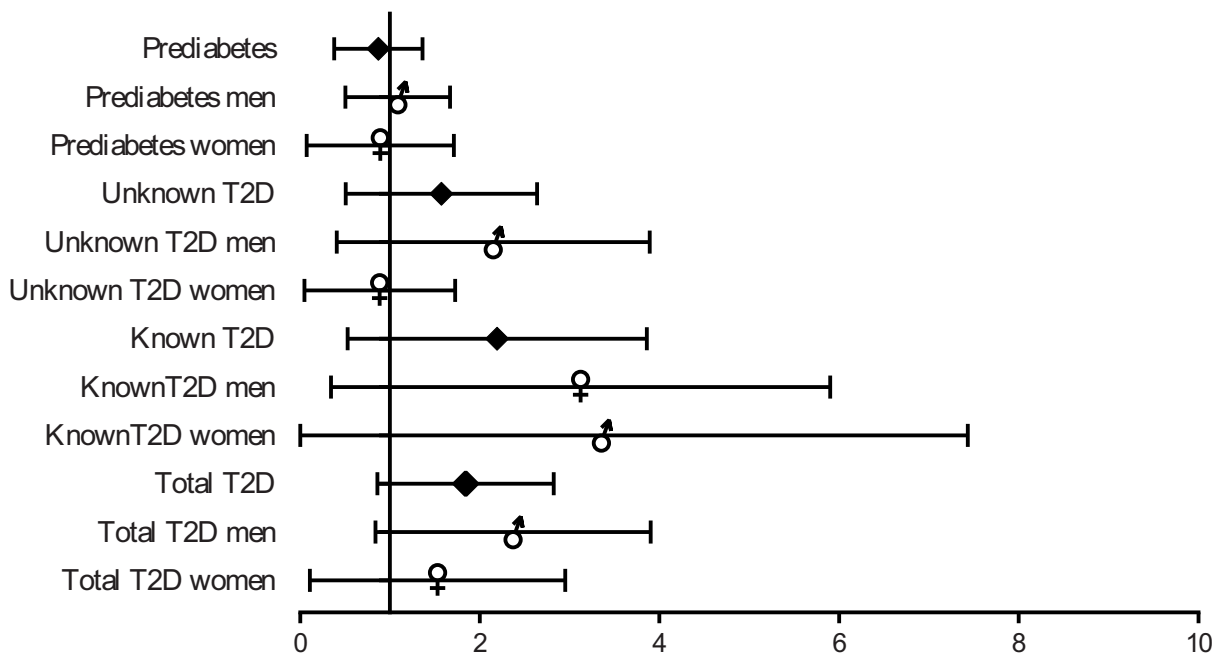


Fig 4. HR (95% CI) for Cancer mortality depending on gender and presence of known or undiagnosed T2D.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070.g004>

CI 1.28–4.53) in the UK. As reported previously in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) II study [19,20], the HR for cardiovascular mortality was smaller in undiagnosed diabetes than in diagnosed diabetes (1.54 [95% CI 0.85–2.79] and 2.62 [95% CI 1.81–3.78], respectively). The results of our analysis of cardiovascular death risk showed a significant association with known T2D but not with newly diagnosed T2D. This finding could be due to the small sample size and the limited duration of diabetes mellitus.

As stated earlier, comparability with other studies is problematic because our sample size was smaller; however, HRs for mortality in T2D groups were similar to those obtained in the UK. Our analyses showed higher HRs for mortality in women with T2D than in men, specifically due to cardiovascular disease as reported previously [21–24].

Table 5. Hazard ratios (95% confidence interval) for all-cause mortality in persons with type 2 diabetes depending on age group.

	T2D			Known T2D			Unknown T2D			N
	Adjusted HR for all-cause mortality (CI 95%)	N [†]	n	Adjusted HR for all-cause mortality (CI 95%)	N [†]	n	Adjusted HR for all-cause mortality (CI 95%)	N [†]	n	
30–45 years	15.91 (2.4–105.58)	2	10	38.02 (2.79–518.33)	1	1	8.19 (0.6–111.85)	1	9	338
45–60 years	1.48 (0.5–4.36)	7	30	3.67 (0.76–17.68)	3	8	0.81 (0.22–2.97)	4	22	323
≥60 years	1.64 (1.16–2.31)	53	91	1.94 (1.19–3.18)	26	39	1.4 (0.86–2.29)	27	52	373

N[†]: Number of dead participants in each age group.

Abbreviations: T2D, type 2 diabetes; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070.t005>

Furthermore, our study showed a similar increase in cancer mortality in both the previously known and unknown T2D groups, and this finding was not significantly different from that of the NHANES II study. FRESCO [25], a Spanish study of 55,292 individuals, showed that diabetes was associated with premature death from cardiovascular disease and cancer, in keeping with our results.

According to our data, subjects with newly diagnosed T2D have a lower mortality risk than those with known T2D. This may be due in part to the shorter time of evolution and the improved profile of metabolic and lifestyle risk factors at baseline. Subjects with undiagnosed T2D had lower systolic and diastolic blood pressure and better eGFR than those with previously known T2D, but higher LDL-cholesterol. A possible explanation for the last finding is the greater use of lipid-lowering drugs in persons with diagnosed T2D.

Mortality risk in this cohort was studied in 2005 by Valdés et al. [9] after 6 years of follow-up. According to their results at that time, both individuals with diagnosed diabetes and those with undiagnosed diabetes had a risk of mortality around 2.5-3-times greater than individuals with normoglycemia. Compared with our results, the increase in mortality in persons with T2D was maintained. The importance of the time of evolution of diabetes became even more evident in our study, as people who were diagnosed in 1998 had lower MRs than those diagnosed before 1998.

In addition, according to a previous study [26], prediabetes (IGT or IFG according to IFG-ADA or IFG-WHO criteria) is associated with an increased risk of composite cardiovascular disease (relative risk 1.13, 1.26, and 1.30 for IFG-ADA, IFG-WHO, and IGT, respectively) and all-cause mortality (1.13, 1.13, and 1.32, respectively). However, another previous study [27] found that prediabetes (those who did not indicate diagnosed diabetes and had HbA1C 5.7%–<6.5% [39–<48 mmol/mol]) was not associated with increased mortality, and raised HbA1c did not appear to have a statistically significant impact upon cancer mortality. Our data showed similar results; the prediabetes group did not have an increased MR compared to the NGT group using ADA 2018 criteria. This absence of association may be because we sent letters to all individuals with their results, encouraging them to incorporate lifestyle changes if they had any alterations in glucose metabolism.

Several limitations apply to this study. The main limitation is the small sample size, with a limited number of events available for analysis. Thus, it was difficult to demonstrate statistical differences. Nevertheless, for cases in which we were able to show statistical significance, the effect can be considered large. However, this study has several strengths, including that it was population-based, and the mortality follow-up was relatively long. Moreover, cardiovascular and lifestyle risk factors were included to calculate the multivariate adjustment of the regression models.

Conclusion

Individuals with diabetes (especially those with diagnosed diabetes) had a significantly higher mortality risk than those with NGT after 18 years of follow-up even after adjusting for multiple confounders. Excess mortality was especially noticeable in younger women, predominantly due to cardiovascular disease.

Our results highlight the need for an early diagnosis and intensive multifactorial treatment considering the present diabetes pandemic.

Acknowledgments

We thank all the volunteers who participated in the study, without whose help they would have been impossible to perform.

We also thank the primary care teams of the selected areas, Ismael Huerta, Shura Rozada, Mortality Register of the Principality of Asturias (especially Dr. José Ramón Quirós) and the Endocrinology Group of Asturias.

Special thanks to Christopher Parkin, who kindly contributed in the edition of the manuscript.

Author Contributions

Conceptualization: Jessica Ares, Edelmiro Menéndez-Torre.

Data curation: Jessica Ares, Sandra Rodríguez-Rodero.

Formal analysis: Jessica Ares.

Investigation: Sergio Valdés, Patricia Botas, Cecilia Sánchez-Ragnarsson, Edelmiro Menéndez-Torre, Elías Delgado.

Methodology: Sergio Valdés, Patricia Botas, Cecilia Sánchez-Ragnarsson, Sandra Rodríguez-Rodero, Edelmiro Menéndez-Torre, Elías Delgado.

Project administration: Edelmiro Menéndez-Torre.

Resources: Elías Delgado.

Supervision: Sergio Valdés, Edelmiro Menéndez-Torre, Elías Delgado.

Visualization: Jessica Ares, Edelmiro Menéndez-Torre, Elías Delgado.

Writing – original draft: Jessica Ares.

Writing – review & editing: Paula Morales-Sánchez, Edelmiro Menéndez-Torre, Elías Delgado.

References

1. Comité de la 8va edición de Diabetes Atlas. Diabetes Atlas. Vol. 8, Federación Internacional de Diabetes. 2017. 0–148 p.
2. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Apr 1]; 103(2):206–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24300019> PMID: 24300019
3. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. *N Engl J Med March* [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 21]; 3(3649):829–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109980/pdf/nihms-606545.pdf>
4. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Jan [cited 2018 Jan 21]; 26(1):61–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12502659> PMID: 12502659
5. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* [Internet]. 2010 Jun 26 [cited 2018 Jan 21]; 375(9733):2215–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609967> PMID: 20609967
6. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* [Internet]. 2002 Sep [cited 2018 Jan 21]; 19(9):708–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12207806> PMID: 12207806
7. Botas Cervero P, Delgado Álvarez E, Castaño Fernández G, Díaz de Greñu C, Prieto Santiago J, Díaz Cadórniga FJ. Prevalencia de diabetes Mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clínica Española* [Internet]. Editorial Científico Mídica; 2002 [cited 2017 Apr 14]; 202(8):421–7. Available from: <http://www.revlinesp.es/es/prevalencia-diabetes-mellitus-e-intolerancia/articulo/13035639/>
8. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures,

- event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* [Internet]. 1994 Jul [cited 2018 Mar 17]; 90(1):583–612. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8026046> PMID: 8026046
9. Sergio Valdés, Patricia Botas ED y FDC. Riesgo de mortalidad en diabetes diagnosticada, diabetes no diagnosticada y prediabetes en población adulta española. Estudio Asturias 1998–2004. *Rev Española Cardiol*. 2009; 62(5):528–34.
 10. Valdes S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadorniga FD. Population-Based Incidence of Type 2 Diabetes in Northern Spain: The Asturias Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2017 Apr 9]; 30(9):2258–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17536076> PMID: 17536076
 11. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Catalan V, Rodriguez A, Galofre JC, Escalada J, et al. Clinical Usefulness of a New Equation for Estimating Body Fat. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2018 Mar 29]; 35(2):383–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179957> PMID: 22179957
 12. ICD-10 Version:2016 [Internet]. [cited 2018 Mar 27]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
 13. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* [Internet]. 1988 Apr [cited 2017 Apr 22]; 115(4):869–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3354416> PMID: 3354416
 14. Röckl S, Brinks R, Baumert J, Paprott R, Du Y, Heidemann C, et al. All-cause mortality in adults with and without type 2 diabetes: findings from the national health monitoring in Germany. *BMJ open diabetes Res care* [Internet]. BMJ Publishing Group; 2017 [cited 2018 Feb 21]; 5(1):e000451. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29435349> PMID: 29435349
 15. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2015 Oct 29 [cited 2018 Feb 22]; 373(18):1720–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504347> PMID: 26510021
 16. Kowall B, Rathmann W, Heier M, Giani G, Peters A, Thorand B, et al. Categories of glucose tolerance and continuous glycemic measures and mortality. *Eur J Epidemiol* [Internet]. Springer Netherlands; 2011 Aug 23 [cited 2018 Jan 21]; 26(8):637–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21785986> PMID: 21785986
 17. MEISINGER C, WOLKE G, BRASCHE S, STRUBE G, HEINRICH J. Postload Plasma Glucose and 30-Year Mortality Among Nondiabetic Middle-Aged Men From the General Population: The ERFORT Study. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2018 Mar 29]; 16(7):534–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406244> PMID: 16406244
 18. Lind M, Garcia-Rodriguez LA, Booth GL, Cea-Soriano L, Shah BR, Ekeröth G, et al. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia* [Internet]. 2013 Dec 11 [cited 2018 Feb 26]; 56(12):2601–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114114> PMID: 24114114
 19. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2003 Jun 15 [cited 2018 Jan 21]; 157(12):1092–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796045> PMID: 12796045
 20. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* [Internet]. 2001 Mar [cited 2018 Mar 30]; 24(3):447–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11289466> PMID: 11289466
 21. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, et al. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. American Heart Association, Inc.; 2015 Dec 22 [cited 2018 Mar 29]; 132(25):2424–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644329> PMID: 26644329
 22. Peters SAE, Huxley RR, Sattar N, Woodward M. Sex Differences in the Excess Risk of Cardiovascular Diseases Associated with Type 2 Diabetes: Potential Explanations and Clinical Implications. *Curr Cardiovasc Risk Rep* [Internet]. Springer US; 2015 Jul 26 [cited 2018 Mar 29]; 9(7):36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12170-015-0462-5> PMID: 26029318
 23. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KMV, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 Aug 7 [cited 2018 Mar 29]; 147(3):149–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17576993> PMID: 17576993
 24. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Guiver T, Davidson S, Magliano DJ. Mortality Trends Among People With Type 1 and Type 2 Diabetes in Australia: 1997–2010. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Mar 29]; 37(9):2579–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947787> PMID: 24947787

25. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Mar 30]; 39(11):1987–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27493134> PMID: 27493134
26. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. BMJ Publishing Group; 2016 Nov 23 [cited 2018 May 3]; 355:i5953. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27881363> PMID: 27881363
27. Gordon-Dseagu VLZ, Mindell JS, Steptoe A, Moody A, Wardle J, Demakakos P, et al. Impaired Glucose Metabolism among Those with and without Diagnosed Diabetes and Mortality: A Cohort Study Using Health Survey for England Data. Obukhov AG, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 18 [cited 2018 Feb 18]; 10(3):e0119882. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785731> PMID: 25785731

