

# Riesgo de mortalidad en diabetes diagnosticada, diabetes no diagnosticada y prediabetes en población adulta española. Estudio Asturias 1998-2004

Sergio Valdés<sup>a,b,c</sup>, Patricia Botas<sup>d</sup>, Elías Delgado<sup>a</sup> y Francisco Díaz Cadórniga<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

<sup>c</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas. CIBERDEM. Málaga. España.

<sup>d</sup>Servicio de Medicina Interna. Sección de Endocrinología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

**Introducción y objetivos.** Aunque la diabetes mellitus DM tipo 2 es una causa establecida de mortalidad, el riesgo de mortalidad asociado a DM no diagnosticada y a estadios previos de disglucemia no está claramente definido.

**Métodos.** El estudio incluyó a 1.015 individuos de 30-75 años de edad que participaron en la primera fase del Estudio Asturias (1998-1999), realizando encuesta, exploración física y SOG. Se registraron los fallecimientos en la cohorte durante 6 años de seguimiento (diciembre de 1998 a diciembre de 2004).

**Resultados.** Se clasificó a los sujetos en cuatro grupos según el resultado de la SOG en la primera fase del estudio: normoglucemia, prediabetes, DM ignorada y DM conocida (criterios de la OMS 1999). Se registraron 42 muertes durante el seguimiento. Respecto al grupo control con normoglucemia, el riesgo relativo (RR) de mortalidad en el modelo multivariable fue 2,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1-6,3) en el grupo con DM conocida, RR = 2,7 (IC del 95%, 1,1-6,7) en el grupo con DM ignorada y RR = 1,6 (IC del 95%, 0,7-4) en el grupo con prediabetes.

**Conclusiones.** Tanto los individuos con DM conocida como los que tenían DM no diagnosticada presentaron un riesgo de mortalidad alrededor de 2,5-3 veces superior al de los individuos con normoglucemia. En individuos con prediabetes también se encontró un incremento de mortalidad frente al grupo control, aunque no estadísticamente significativo.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2. Mortalidad. Diabetes no diagnosticada. Prediabetes. España.

El Estudio Asturias ha sido realizado con financiación de la beca FIS 98/0462, beca de la Consejería de Salud del Principado de Asturias y beca Pfizer. El CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CB07/08/0019) es iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dr. S. Valdés.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Carlos Haya.  
Pl. del Hospital Civil. 29009 Málaga. España.  
Correo electrónico: Sergio.valdes@hotmail.es

Recibido el 17 de noviembre de 2008.  
Aceptado para su publicación el 11 de febrero de 2009.

## Mortality Risk in Spanish Adults With Diagnosed Diabetes, Undiagnosed Diabetes or Pre-Diabetes. The Asturias Study 1998–2004

**Introduction and objectives.** Although type-2 diabetes is a well-known cause of death, the mortality associated with undiagnosed diabetes and early-stage dysglycemia has not been clearly determined.

**Methods.** This study included 1015 individuals aged 30-75 years who took part in the first phase of the Asturias study (1998-1999). Participants completed a questionnaire and underwent a physical examination and an oral glucose tolerance test (OGTT). All deaths that occurred in the cohort within 6 years of follow-up (i.e. December 1998 to December 2004) were recorded.

**Results.** Participants were divided into four groups according to the condition indicated by their OGTT result in the first phase of the study: normoglycemia, pre-diabetes, undiagnosed diabetes or diagnosed diabetes (World Health Organization 1999 criteria). A total of 42 deaths were recorded during follow-up. With normoglycemic individuals acting as a control group, multivariate analysis showed that the relative risk of mortality was 2.5 (95% CI, 1-6.3) in the group with diagnosed diabetes, 2.7 (95% CI, 1.1-6.7) in the group with undiagnosed diabetes and 1.6 (95% CI, 0.7-4) in the group with pre-diabetes.

**Conclusions.** 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. Those with pre-diabetes also had increased mortality relative to the control group, though the difference was not significant.

**Key words:** Type-2 diabetes. Mortality. Undiagnosed diabetes. Pre-diabetes. Spain.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 se ha convertido en una de los más graves problemas sanitarios de nuestro tiempo. En España la situación es preocupante: los distintos estudios transversales realizados

## ABREVIATURAS

DM: diabetes mellitus.  
ECV: enfermedad cardiovascular.  
SOG: sobrecarga oral de glucosa.

en nuestro país muestran un incremento en la prevalencia de DM durante esta pasada década, y se puede estimar que actualmente un 10-15% de nuestra población adulta tiene DM<sup>2,3</sup>. Más preocupante aún es el dato de que al menos la mitad de estos individuos desconocen que tienen la enfermedad (DM no conocida o ignorada)<sup>1,2</sup>. Esto se debe a que esta forma de diabetes permanece con frecuencia sin diagnosticar durante muchos años porque la hiperglucemia se desarrolla gradualmente con una larga fase preclínica asintomática. No obstante, la hiperglucemia crónica, incluso en ausencia de síntomas, conlleva un incremento de riesgo de microangiopatía diabética y de enfermedad cardiovascular (ECV), que se inicia incluso con grados de disglucemia por debajo de los valores diagnósticos actuales para la DM<sup>3</sup>. La mayoría de los estudios respecto a enfermedad cardiovascular, mortalidad y costes sanitarios relacionados con la DM se basan únicamente en la fracción de DM conocida o diagnosticada. Menos se conoce del impacto de los individuos con DM ignorada o desconocida o de estadios previos de trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. Demostrar un incremento de mortalidad en estos estadios puede reforzar la importancia de los programas de cribado y el tratamiento intensivo precoz en estos individuos.

El objetivo de este estudio es evaluar el riesgo de mortalidad en sujetos con DM conocida, DM ignorada y prediabetes respecto a sujetos con normoglucemia en una cohorte representativa de la población general de la provincia de Asturias (norte de España).

## MÉTODOS

### 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<sup>4,7</sup>. La primera fase se llevó a cabo en los años 1998-1999 con el objetivo de determinar la prevalencia de DM<sup>2</sup>, tanto conocida como ignorada, y la de prediabetes en la población asturiana. Asturias tiene una población de 1.073.761 habitantes, la mayoría caucásicos. Aproximadamente la mitad de la población vive en áreas urbanas. Para seleccionar la muestra se usó una técnica de muestreo

por conglomerados bietápico: se seleccionaron al azar 15 zonas básicas de salud (ZBS) de las 76 que tiene Asturias, 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. La muestra final seleccionada fue de 1.875 individuos; se excluyó a 87 personas por varias razones (DM1, embarazo, enfermedad grave, hospitalización, tratamiento con fármacos hiperglucemiantes). Se excluyó a otros 162 por falta de datos necesarios para el contacto. La muestra final fue de 1.626 individuos, de los que 1.034 (63,6%) participaron en el estudio.

El estudio fue aprobado por un Comité Ético del Servicio de Salud del Principado de Asturias y todos los individuos dieron su consentimiento informado.

A los sujetos participantes se les realizó una encuesta sanitaria en la que se incluyeron datos demográficos, hábito tabáquico, actividad física, estado socioeconómico e historia familiar de DM.

La talla, el peso y el IMC (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros) se midieron con el sujeto en ropa ligera y sin zapatos. La presión arterial (PA) se midió mediante esfigmomanómetro digital (OMROM MX3, OMROM Healthcare, Tokio, Japón) después de varios minutos con el sujeto sentado y en reposo. Se ha usado para este análisis la media de dos tomas separadas 1-2 min.

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 OMS<sup>8</sup>; 15 min 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 analizó la glucemia en ayunas y tras SOG (método enzimático glucosa-hexocinasa, Analizador Hitachi 747, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). También se analizaron las concentraciones de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos (método enzimático colorimétrico, analizador Hitachi 747, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (Fórmula de Friedewald)<sup>9</sup>, y la glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) (cromatografía líquida de alta resolución [HPLC], Analizador Jokoh HS-10). 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.

### Seguimiento e identificación de acontecimientos mortales

En diciembre de 2004, antes de iniciar la segunda fase del Estudio Asturias, se realizó una actualización del estado 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, se registraron los fallecimientos con sus fechas correspondientes; para confirmar estos fallecimientos se revisaron asimismo los registros médicos de toda la cohorte; 19 individuos que se habían trasladado fuera de la comunidad asturiana antes del inicio de la reevaluación fueron excluidos de este registro, pues su estado vital no pudo ser confirmado. En total, el registro incluyó a 1.015 individuos, con un tiempo de seguimiento de 6 años (diciembre de 1998 a diciembre de 2004).

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. En caso necesario se comentaron los casos personalmente con sus médicos de atención primaria. En un 93% de los casos se dispuso adicionalmente de datos del certificado de defunción. La causa de la muerte se codificó según código CIE-10 de la OMS<sup>10</sup>. 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 cardiovascular<sup>11</sup>. La muerte por cáncer se definió con los códigos C00-D48 («neoplasias»).

### Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante SPSS 12.0 (SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos) y Epibasic 1.0 (Universidad de Aarhus, Nordre Ringgade, Dinamarca). Los valores referidos de *p* están basados en test de dos colas con límite de significación estadística en *p* < 0,05.

Para evaluar el riesgo de mortalidad en las distintas categorías de disglucemia, se clasificó a los individuos incluidos en el registro de mortalidad en cuatro grupos según los resultados de la SOG en el primer estudio (criterios de la OMS 1999)<sup>9</sup>: normoglucemia (glucemia en ayunas < 110 mg/dl y glucemia 2 h tras SOG < 140 mg/dl), prediabetes (glucemia en ayunas 110-126 mg/dl y/o glucemia 2 h tras SOG 140-200 mg/dl), DM no diagnosticada (glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl y/o glucemia 2 h tras SOG ≥ 200 mg/dl) y DM diagnosticada.

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 la  $\chi^2$ .

Se estimaron las personas-año de seguimiento en cada grupo, así como el número de eventos (muertes), calculando las tasas de mortalidad cada 1.000 habitantes-año (intervalo de confianza [IC] del 95%), que se ajustaron por 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 (RR) de mortalidad ajustados por edad y sexo y multivariable (ajustado por edad, sexo, IMC, PA sistólica, PA diastólica, hábito tabáquico, cLDL y presencia de ECV previa) en los distintos grupos.

## RESULTADOS

Durante el tiempo de seguimiento se registraron 42 muertes. La causa de la muerte se clasificó como sigue: muertes de origen cardiovascular, 17 (40,5%); muertes por cáncer, 19 (45,2%); muerte por otras causas, 6 (14,3%).

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 con la categoría de la disglucemia, y fue máxima en el grupo con DM conocida. El porcentaje de varones 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 al pasar de las zonas normoglucemia-prediabetes-DM en la mayoría de los parámetros estudiados, incluidos la PA sistólica, la PA diastólica, el IMC, el cHDL y los triglicéridos. Los individuos con DM no diagnosticada presentaron cifras de PA sistólica, PA diastólica, cHDL y triglicéridos similares a los sujetos con DM diagnosticada. Sin embargo, los individuos con DM diagnosticada presentaron cifras de colesterol total y cLDL similares o incluso inferiores a las de la población general sin disglucemia, valores que fueron máximos en los grupos con prediabetes y DM no diagnosticada. Una posible explicación es el mayor uso de hipolipemiantes en los sujetos con DM diagnosticada. Asimismo hay un incremento progresivo a lo largo de los grupos en las cifras de glucemia en ayunas, glucemia 2 h tras SOG y HbA<sub>1c</sub>. Es de destacar que los valores de HbA<sub>1c</sub> medios en el grupo con DM no diagnosticada están prácticamente en el intervalo de normalidad.

**TABLA 1. Características iniciales de los individuos incluidos en el registro de mortalidad según categorías de disglucemia: clasificación de la OMS 1999**

	Normoglucemia	Prediabetes	DM no diagnosticada	DM diagnosticada	p (tendencia)
Pacientes, n	712	178	79	45	—
Edad (años)	50 ± 12,9 <sup>a</sup>	59 ± 11,6 <sup>b</sup>	61 ± 11,2 <sup>b</sup>	66,2 ± 8,3 <sup>c</sup>	< 0,001
Varones, %	41,6 <sup>a</sup>	55,1 <sup>b</sup>	55,7 <sup>b</sup>	58,7 <sup>b</sup>	< 0,001
PAS (mmHg)	128,7 ± 19,4 <sup>a</sup>	143,6 ± 22,1 <sup>b</sup>	151,7 ± 21,6 <sup>c</sup>	156,2 ± 22,8 <sup>c</sup>	< 0,001
PAD (mmHg)	81,2 ± 12,7 <sup>a</sup>	88,4 ± 14,4 <sup>b</sup>	91,1 ± 13,3 <sup>b</sup>	91,8 ± 11,8 <sup>b</sup>	< 0,001
IMC	26,8 ± 4,3 <sup>a</sup>	29,3 ± 4,6 <sup>b</sup>	30,6 ± 4,9 <sup>b</sup>	28,6 ± 5,4 <sup>b</sup>	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	225,4 ± 41,5 <sup>a</sup>	238,5 ± 42,2 <sup>b</sup>	239,8 ± 38,8 <sup>b</sup>	221,9 ± 33,2 <sup>a</sup>	< 0,001
cLDL (mg/dl)	147,3 ± 37,4 <sup>a</sup>	156,9 ± 37 <sup>b</sup>	157,7 ± 33,7 <sup>b</sup>	140,6 ± 31,3 <sup>a</sup>	< 0,01
cHDL (mg/dl)	57,6 ± 14,3 <sup>a</sup>	54,4 ± 13,3 <sup>b</sup>	51,9 ± 14,5 <sup>b</sup>	51,8 ± 12,9 <sup>b</sup>	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	106,2 ± 65,9 <sup>a</sup>	134,8 ± 68,8 <sup>b</sup>	154,2 ± 76,3 <sup>b</sup>	151 ± 79 <sup>b</sup>	< 0,001
HbA1c (%)	4,7 ± 0,5 <sup>a</sup>	5 ± 0,5 <sup>b</sup>	5,6 ± 1 <sup>c</sup>	7,2 ± 1,8 <sup>d</sup>	< 0,001
Glucemia basal (mg/dl)	92 ± 7,8 <sup>a</sup>	105,1 ± 11,4 <sup>b</sup>	124 ± 23,6 <sup>c</sup>	169,1 ± 57,2 <sup>d</sup>	< 0,001
Glucemia 2 h tras SOG (mg/dl)	95,4 ± 22,3 <sup>a</sup>	149,5 ± 30,7 <sup>b</sup>	232,1 ± 63,2 <sup>c</sup>	—	< 0,001
Fumadores, %	28,2	22,5	24,1	22,7	NS
En tratamiento de la HTA, %	9,4	25,3	27,8	39,1	< 0,001
En tratamiento de la dislipemia, %	2,8	6,2	8,9	15,6	< 0,001
ECV previa, %	2,1	9	10,1	17,4	< 0,001

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Las medias marcadas con la misma letra no son estadísticamente diferentes con  $p < 0,05$ .

**TABLA 2. Mortalidad por todas las causas según categorías de disglucemia (clasificación OMS 1999)**

	Normoglucemia	Prediabetes	DM no diagnosticada	DM diagnosticada
Pacientes, n	712	178	79	45
Muertes, n	14	10	10	8
Mortalidad/1.000 personas-año <sup>a</sup> , media (IC del 95%)	3,3 (2-5,6)	4,9 (1,6-11,3)	10,8 (3,5-25,1)	13,8 (3,8-35,3)
Edad y sexo, RRA (IC del 95%)	1	1,5 (0,7-3,5)	2,8 (1,2-6,5) <sup>b</sup>	2,9 (1,2-7) <sup>b</sup>
Multivariable <sup>c</sup>	1	1,6 (0,7-4)	2,7 (1,1-6,7) <sup>b</sup>	2,5 (1-6,3) <sup>b</sup>

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RRA: riesgo relativo ajustado.

<sup>a</sup>Tasas de mortalidad ajustadas por edad y sexo.

<sup>b</sup>Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

<sup>c</sup>El modelo de regresión de Cox multivariable se ajustó por edad, sexo, IMC, PAS, PAD, hábito tabáquico, cLDL y diagnóstico de ECV previa.

Alrededor del 10% de los sujetos con prediabetes o DM no diagnosticada presentaban ya alguna manifestación de ECV al inicio del estudio, que sólo presenta el 2,1% en la población general con normoglucemia ( $p < 0,01$ ). En el grupo con DM diagnosticada, los individuos con ECV al inicio del estudio fueron el 17,4%.

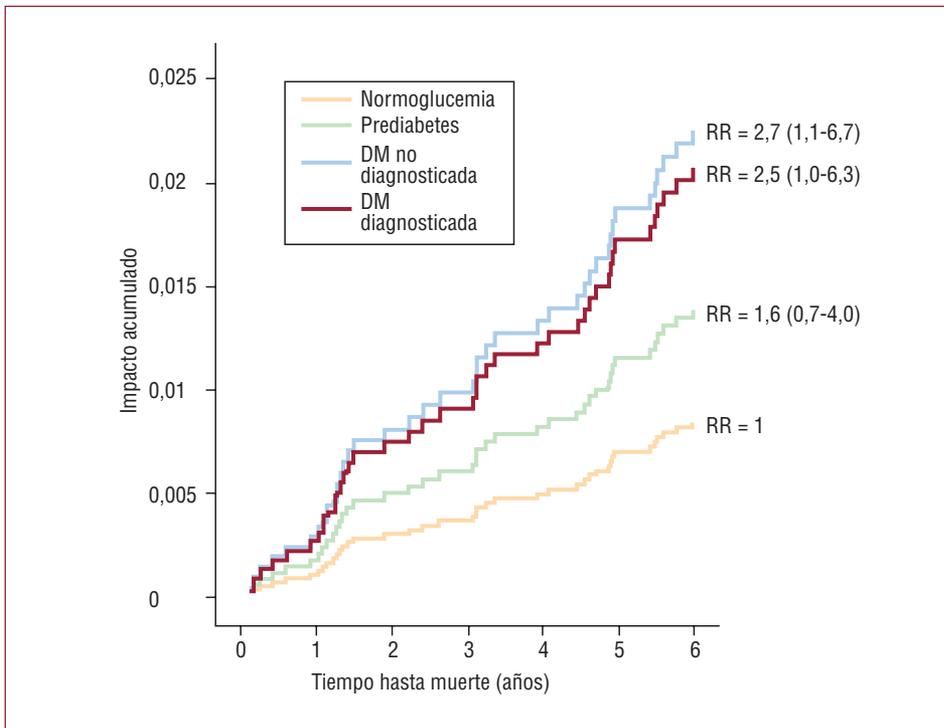
Sólo un 39,1% de los diabéticos diagnosticados seguían tratamiento con antihipertensivos y un 15,6% con hipolipemiantes.

En la tabla 2 se reflejan el número de fallecimientos, las tasas de mortalidad cada 1.000 habitantes-año ajustadas por edad y sexo y el riesgo de mortalidad ajustado por edad y sexo y multivariable en los distintos grupos.

Tanto los individuos con DM conocida como los que tenían DM no diagnosticada presentaron un riesgo de mortalidad casi 3 veces superior al de los

individuos con normoglucemia en análisis ajustado por edad y sexo; estos valores persistieron sólo ligeramente inferiores tras el análisis multivariable. En el grupo con prediabetes también se observó un incremento de mortalidad frente al grupo control, aunque no estadísticamente significativo. Al aplicar los criterios de la ADA de 2003 para el diagnóstico de prediabetes, el riesgo relativo de mortalidad fue similar en el modelo ajustado por edad y sexo: RR = 1,5 (0,7-3,3), y ligeramente inferior en el modelo multivariable: RR = 1,3 (0,5-3) respecto al grupo con normoglucemia. El riesgo de mortalidad de la DM en general (diagnosticada más no diagnosticada) frente a normoglucemia fue 2,9 (1,4-5,9) en el modelo ajustado por edad y sexo y 2,6 (1,2-5,7) en el modelo multivariable.

En la figura 1 se representan las curvas de mortalidad acumulada para los cuatro grupos



**Fig. 1.** Curvas de mortalidad acumulada por todas las causas para los grupos normogluemia, prediabetes, diabetes mellitus no diagnosticada y diabetes mellitus diagnosticada (modelo ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial diastólica y sistólica, hábito tabáquico, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y presencia de enfermedad cardiovascular previa).

correspondientes. Las curvas de mortalidad de los grupos DM diagnosticada y DM no diagnosticada son prácticamente superponibles.

El análisis específico de mortalidad cardiovascular mostró la misma tendencia, aunque este análisis se desestimó dado el escaso número de casos disponibles.

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio es que tanto los individuos con DM diagnosticada como aquellos con DM no conocida mostraron un riesgo de mortalidad entre 2,5 y 3 veces mayor que el de los individuos con normogluemia, riesgo similar en ambos grupos. También se encontró un exceso de mortalidad en individuos con prediabetes, no estadísticamente significativa.

Los datos de este registro son alarmantes, ya que los distintos estudios poblacionales realizados en nuestro país (véase la «Introducción») indican que al menos la mitad de los individuos con DM están sin diagnosticar al permanecer la enfermedad asintomática incluso durante años; durante esta fase preclínica el diagnóstico sólo es posible mediante cribado o de forma casual. El hecho de que estos individuos con DM no diagnosticada tengan un riesgo de mortalidad significativamente mayor que el grupo control con normogluemia y similar a los sujetos con DM conocida subraya la importancia de detectar a estos individuos.

Es de destacar que, a diferencia de otras enfermedades que precisan una prueba de cribado y una prueba diagnóstica, en el caso de la DM el mismo test sirve a la vez de criba y diagnóstico de la enfermedad (SOG). Este cribado además tiene la ventaja adicional de poder diagnosticar a individuos con prediabetes, que podrían beneficiarse de posibles estrategias preventivas.

Es cierto que no existe evidencia directa de que la detección y tratamiento multifactorial precoz de los individuos con DM asintomática produzca una mejoría en su pronóstico<sup>12</sup>. Pero también es cierto que la falta de evidencia se debe a la ausencia de estudios que hayan investigado esta hipótesis y, por motivos éticos obvios, es poco probable que en el futuro se realicen estudios controlados rigurosos para ofrecer pruebas directas definitivas. Sí tenemos la evidencia indirecta de que el tratamiento multifactorial agresivo con objetivo no sólo de reducir la HbA<sub>1c</sub>, sino también las de cLDL, PA y antiagregación plaquetaria, produce reducciones efectivas de las complicaciones vasculares y el riesgo de mortalidad en diabéticos tipo 2<sup>13,14</sup>, por lo que no parece que exista ninguna razón para pensar que la detección precoz y el tratamiento intensivo agresivo de los pacientes asintomáticos no puedan ofrecer similares resultados.

Este tratamiento intensivo no fue óptimo en nuestra cohorte de pacientes diabéticos, ni siquiera en el caso del grupo con DM diagnosticada. Como podemos comprobar en la tabla 1, tanto los valores

medios de LDL como los de PA sistólica y diastólica y el porcentaje de individuos que seguían tratamiento con antihipertensivos e hipolipemiantes estaban muy por debajo de los objetivos óptimos de control para pacientes con DM2 según las guías de práctica clínica actuales<sup>15</sup>. Es posible que con un tratamiento agresivo de factores de riesgo cardiovascular durante el seguimiento el riesgo de mortalidad podría haber sido menor. En el grupo con DM no conocida el tratamiento intensivo de factores de riesgo cardiovascular fue aún inferior; de hecho, comprobamos durante la reevaluación de la cohorte que un gran número de estos sujetos (alrededor del 40%) ni siquiera habían notificado los resultados de la prueba de SOG a sus médicos de atención primaria, y no hay constancia en sus historias clínicas. Al finalizar el seguimiento los pacientes con tratamiento antihipertensivo, hipolipemiente y antiagregante eran el 64, el 36 y el 44% del grupo con DM conocida, frente al 46,3, el 22 y el 7,3% respectivamente en el grupo con DM ignorada (datos correspondientes a los 700 individuos participantes en la segunda fase del Estudio Asturias, 2004-2005). Esto podría justificar que el exceso de mortalidad en este grupo sea similar al grupo con DM conocida, aunque en principio su edad, las cifras de HbA<sub>1c</sub> y presencia inicial de ECV eran menores. Este estudio no estaba diseñado como un estudio de intervención, sino que es observacional, y lo observado puede ser reflejo de la situación real a la que nos enfrentamos: se estima que menos de la mitad de los individuos que presentan algún factor de riesgo cardiovascular conocen su diagnóstico, que menos de la mitad de ellos reciben un tratamiento específico y, a su vez, que menos de la mitad de los que son tratados alcanzan los objetivos terapéuticos recomendados por las guías de práctica clínica<sup>16</sup>.

Estos datos tienen importantes implicaciones de salud pública. El impacto de los individuos con hiperglucemia no diagnosticada en la ECV y riesgo de mortalidad total de nuestras poblaciones es un problema infravalorado y cuyas dimensiones podrían superar cualquier estimación. En el Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, en el que se reclutó a 4.196 pacientes con enfermedad coronaria procedentes de 110 centros en 25 países, se obtuvieron datos contundentes: un 22% de los pacientes atendidos por síndrome coronario agudo presentaba DM no diagnosticada tras realizar SOG y un 36% glucemia basal alterada (GBA) y/o intolerancia a la glucosa (ITG); en estos pacientes es menos frecuente la normoglucemia que la disglucemia. La proporción total de individuos con DM (conocida + ignorada) se estimó en alrededor del 45%<sup>17</sup>. Estudios realizados en pacientes con ACV muestran resultados similares, con sólo una

minoría de pacientes con normoglucemia tras realizar SOG<sup>18</sup>. El impacto en la mortalidad total no es conocido.

En nuestro país, el único referente previo de evaluación del riesgo de mortalidad en individuos con DM no conocida y disglucemia prediabética lo encontramos en el estudio Lejona. Diez años después del estudio inicial, se evaluó el estado vital de la cohorte y se encontró un exceso de mortalidad por todas las causas en pacientes diabéticos próximo al doble que en los sujetos con tolerancia normal a la glucosa, exceso de riesgo que resultó estar a expensas principalmente de los sujetos con DM no conocida<sup>19</sup>.

Fuera de nuestras fronteras encontramos varios estudios. Shaw et al<sup>20</sup> analizaron estudios longitudinales de Islas Mauricio, Fiji y Nauru, y encontraron un riesgo de mortalidad cardiovascular en individuos con DM no diagnosticada 2 veces mayor que en personas sin DM sólo para los sujetos con glucemia 2 h tras SOG  $\geq 200$  mg/dl y no para personas con glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl y glucemia 2 h tras SOG  $< 200$  mg/dl.

Una revisión de la segunda encuesta nacional NHANES en Estados Unidos, que incluyó a 3.092 individuos con edades entre 30 y 74 años, encontró un riesgo relativo de mortalidad de 2,26 (1,78-2,87) en individuos con DM diagnosticada, 1,76 (1,17-2,66) en individuos con DM no diagnosticada y 1,37 (1,05-1,79) en individuos con ITG, comparados con el grupo control con normoglucemia. Los riesgos relativos de mortalidad cardiovascular fueron similares.

Los datos más concluyentes los encontramos en el estudio DECODE, que incluyó a 29.714 individuos de 30-89 años de 22 cohortes europeas. Se encontró un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular en individuos con DM no diagnosticada, especialmente para los sujetos con glucemia 2 h tras SOG  $\geq 200$  mg/dl, que mostraron un riesgo relativo de mortalidad similar al de los sujetos con DM diagnosticada<sup>3</sup>.

Nuestro estudio presenta limitaciones: la principal es el reducido número de acontecimientos mortales disponibles para el análisis. El Estudio Asturias fue diseñado como un estudio trasversal para estimar las prevalencias de DM2 e ITG, así como la proporción de DM no diagnosticada en la población asturiana, y el tamaño muestral es suficiente para estas estimaciones<sup>4</sup>. La estimación del riesgo de mortalidad en los distintos grupos probablemente habría precisado una cohorte mayor o un tiempo de seguimiento más largo para proporcionar mayor precisión a los resultados. Por otra parte, la participación en el estudio de campo inicial no fue completa (el 64% de los sujetos inicialmente seleccionados). Esta tasa de participación

podría afectar a la representatividad de la muestra y a la extrapolación de los datos obtenidos a la población general. A pesar de estas limitaciones, inherentes al propio diseño del estudio, consideramos que éste presenta la importante ventaja de analizar una muestra representativa de la población general de toda una provincia, incluyendo tanto áreas rurales como urbanas con evaluación inicial completa mediante SOG, lo cual nos ha dado la oportunidad no frecuente de poder evaluar la mortalidad de un número de sujetos con prediabetes y DM no conocida, hecho casi inédito en nuestro país. A pesar del relativamente bajo número de eventos mortales analizados, los datos son concordantes con estudios previos, lo cual refuerza estos resultados.

## CONCLUSIONES

En resumen, en nuestro estudio encontramos un riesgo de mortalidad en población con diabetes unas 2,5-3 veces mayor que en los individuos con normoglucemia, con riesgo similar en los sujetos diagnosticados y los no diagnosticados. Estos resultados, concordantes con estudios previos, reflejan la importancia de la detección y el tratamiento intensivo de estos individuos para la salud pública de nuestra población.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar un especial agradecimiento a todos los asturianos que participaron en los dos estudios, sin cuya colaboración habría sido imposible realizarlos. A los equipos de atención primaria de las Zonas Básicas de Salud seleccionadas. A Ismael Huerta, Shura Rozada y Enrique Bustillo. Al Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias y al grupo de Endocrinología de Asturias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:657-70.
2. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc).* 2007;129:352-5.
3. DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care.* 2003;26:688-96.
4. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e

- intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clin Esp.* 2002;202:423-915.
5. 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.* 2003;20:904-8.
6. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. Population-Based incidence of type 2 diabetes in Asturias, Spain. "The Asturias Study". *Diabetes Care.* 2007;30:2258-63.
7. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. 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.* 2008;57:399-403.
8. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO; 1999.
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
10. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version for 2007 [citado 8 Oct 2008]. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
11. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J.* 1988;115:869-75.
12. Engलगau MM, Narayan KM, Herman WH: Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1563-80.
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
15. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 1:12-54.
16. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Prevención cardiovascular: ¿siempre demasiado tarde? *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:291-8.
17. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al; on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J.* 2004;25:1880-90.
18. Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients. *Diabetes Care.* 2006;29:792-7.
19. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc).* 2000;115:534-9.
20. Shaw JE, Hodge AM, De courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia.* 1999;42:1050-4.
21. Saydah S, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL: Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care.* 2001;24:447-53.