

**INFLUENCIA DE
LA LOCALIZACIÓN DE LA
ENFERMEDAD ATEROSCLEROSA
SOBRE EL PRONÓSTICO DE
PACIENTES DIABÉTICOS**

"LUNA DE GASTRAR"

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario en nuestro medio, representando un importante problema de salud pública por su elevada prevalencia y por las complicaciones cardiovasculares que conlleva^{1,2}, calculándose que la población con DM puede consumir entre un 4 y 14% del gasto sanitario global³.

En los últimos veinte años, se ha incrementado de forma espectacular el número de individuos con sobrepeso y DM, lo que se atribuye fundamentalmente a los cambios en el estilo de vida de los países occidentales. Actualmente, se estima que entre un 10 y un 19% de la población española es diabética, correspondiendo más del 90% a diabetes tipo 2, cuya incidencia supera los 10 casos por 1000 habitantes y año, por lo que se prevé que el número de diabéticos se duplique en los próximos 25 años⁴⁻⁸.

La hiperglucemia a largo plazo está directamente asociada a microangiopatía y neuropatía, así como a complicaciones macrovasculares, siendo éstas más prevalentes entre pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa, incluso antes de la aparición definitiva de la diabetes⁹⁻¹².

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de morbi-mortalidad en los pacientes diabéticos, incrementándose en ellos entre dos y cuatro veces, con respecto a la población adulta de la misma edad, el riesgo de

padecer enfermedad coronaria (CI)¹³⁻¹⁷ o cerebrovascular (ECV)¹⁸⁻²¹, o de fallecer por esta causa; por su parte, la patología vascular periférica (VP), aunque es infrecuente en los primeros años de evolución de la enfermedad, en estadios avanzados tiene una prevalencia entre cuatro y cinco veces superior a la de la población no diabética²²⁻²³. Además, y en relación a diferencias en la prevalencia, la muerte por CI representa más del 50% de la mortalidad total de los diabéticos²⁴.

Los pacientes diabéticos que han sufrido una complicación cardiovascular muestran un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad de este origen en relación a los diabéticos sin evento previo; en este sentido, la investigación clínico-epidemiológica disponible hasta la actualidad en diabéticos con enfermedad cardiovascular se ha limitado en la práctica a pacientes con CI²⁵, con una información muy escasa sobre el pronóstico de diabéticos con enfermedad clínica en otros territorios vasculares (cerebro vascular y periférico).

Se han descrito diferencias en el perfil de factores de riesgo en relación al territorio de la manifestación clínica de la enfermedad aterotrombótica^{26,27}, y, del mismo modo, el riesgo de nuevas complicaciones vasculares podría variar en diabéticos con CI, ECV o VP, disponiendo de una información muy limitada sobre el pronóstico de diabéticos con diferentes grados de afectación cardiovascular, expresados como el número de territorios vasculares en los que

se ha documentado una complicación sintomática, siendo prácticamente inexistente la información clínica en este área en España.

El objetivo principal de este estudio prospectivo ha sido cuantificar y comparar, en una cohorte geográficamente homogénea de pacientes diabéticos, la influencia que los antecedentes de las diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad vascular aterotrombótica (CI, ECV y VP) ejercen sobre el riesgo de nuevas complicaciones vasculares, y, de forma secundaria, definir el patrón de la patología cardiovascular en los diabéticos, con y sin enfermedad cardiovascular clínica.

PACIENTES Y METODOLOGÍA

Protocolo del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico de cohortes prospectivas, con algunas de sus características descritas en una publicación previa²⁸, en el que participaron como investigadores 31 médicos de Atención Primaria, pertenecientes a 10 Centros de Salud de la zona suroeste de la provincia de A Coruña. Registraron a los 1.423 pacientes que acudieron consecutivamente a sus consultas durante un periodo de dos meses en el año 2002 y que cumplían los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, diagnosticados previamente de DM²⁹ y que otorgaran su consentimiento expreso para participar en el estudio. Se programó un seguimiento prospectivo de cuatro años, con tres visitas intermedias para evaluar el control de factores de riesgo y tratamiento; durante este período se perdieron 109 pacientes, 83 de ellos por cambio de lugar de trabajo de dos de los médicos y los 26 restantes por cambios de domicilio de los propios pacientes. Tras la recogida de los datos, se realizó una auditoría interna para garantizar la calidad de los mismos.

Variables analizadas

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó anamnesis, exploración física y controles electrocardiográficos y bioquímicos. Se registraron sus principales características demográfico-antropométricas y clínicas, así como el tratamiento pautado.

Se consideraron obesos los pacientes con índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m². La medida de la presión arterial registrada corresponde a la determinación realizada el día de la inclusión con un esfigmomanómetro calibrado y revisado; tras un reposo mínimo de 5 minutos, se realizaron dos medidas, con un intervalo de 5 minutos, calculando el valor promedio, y se definió como presión controlada aquella con valores inferiores a 130/80 mm Hg. Por su parte, con valores inferiores a 126 mg/dl y 7% se consideraron controladas, respectivamente, la glucemia basal en ayunas y la hemoglobina glicada. Con respecto a los valores lipídicos, se consideró el control en valores inferiores a 150 mg/dl para los triglicéridos, 180 mg/dl para el colesterol total y 100 mg/dl para el colesterol LDL; en lo que se refiere al colesterol HDL establecimos valores superiores a 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres. Se consideró presencia de albuminuria con valores mayores de 30 mg/dl/24 horas.

Tras los cuatro años de seguimiento, se analizaron datos de mortalidad, con sus causas correspondientes, y morbilidad, considerando como tal los ingresos hospitalarios durante dicho período, diferenciándolos por sus causas. La causa de muerte se obtuvo del informe del certificado de defunción, y las hospitalizaciones, del correspondiente informe de alta hospitalaria; documentos ambos que constaban en las historias clínicas de los centros de salud.

Se agrupó a los pacientes según tuvieran o no enfermedad cardiovascular previa a la inclusión en el estudio, diferenciando, entre los primeros, a los que habían sido diagnosticados de CI, ECV, VP o bien habían sufrido eventos aterotrombóticos en distintos territorios. En el grupo CI se incluyó a los pacientes con diagnóstico previo de angina de pecho, infarto de miocardio o que hubieran sido sometidos a un procedimiento de revascularización coronaria (percutánea y/o quirúrgica); en el grupo ECV se incluyó a pacientes con diagnóstico previo de ictus o ataque isquémico transitorio, y en el grupo VP se incluyeron pacientes con diagnóstico de claudicación intermitente, aneurisma de aorta abdominal o que hubieran sido sometidos a un procedimiento de revascularización de los miembros inferiores (percutánea y/o quirúrgica) o cirugía de aorta abdominal.

Análisis estadístico

Los resultados de variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y en porcentajes, y los resultados de variables cuantitativas están expresados en forma de media \pm desviación estándar. Se hizo análisis estadístico descriptivo basado en tablas de frecuencia de variables categóricas, utilizando el test de chi cuadrado de Pearson para contrastar la significación de asociación entre variables cualitativas. Para comparar medias en grupos se utilizó la prueba de la t de Student para muestras independientes.

La probabilidad de supervivencia durante el seguimiento se ha calculado mediante la prueba de Kaplan-Meier, utilizando el test de rangos logarítmicos para comparar las curvas entre subgrupos. Se realizó un análisis univariado y las variables estadísticamente significativas fueron incluidas en el análisis multivariado de Cox, aplicando el método "adelante condicional". Las variables que mantuvieron su significación (edad, sexo, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular previa, tratamiento con diuréticos, betabloqueantes, nitratos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina -IECA- y antagonistas de los receptores de la angiotensina II -ARA II-) fueron las que finalmente se utilizaron para ajustar el modelo de Cox, expresando sus resultados como *hazard ratio* (HR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%).

El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS para Windows, en su versión 14.0. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con una probabilidad de error tipo I inferior al 5%.

RESULTADOS

Características de la población estudiada

Se incluyeron 1.423 pacientes diabéticos, de los que el 8% presentaban DM tipo 1. La mitad son varones y la edad media es de 66 años (rango de 18 a 97 años), significativamente mayor en las mujeres. El 47% de los individuos estudiados son obesos, el 70% son dislipémicos y más de la mitad tienen asociada alguna enfermedad cardiovascular o lesión de órgano diana. Todos los factores de riesgo, excepto el tabaquismo, son más frecuentes en las mujeres, mientras que en los hombres hay mayor presencia de enfermedad cardiovascular o lesión de órganos diana (58% vs 45%, $p < 0,001$). En la tabla 1 se muestran, en función de la presencia o no de enfermedad cardiovascular, las características de los pacientes, así como su tratamiento. Los diabéticos con enfermedad cardiovascular tienen mayor edad y frecuencia de daño renal (albuminuria) que los del grupo sin enfermedad vascular clínica, con una elevada prevalencia de hipertensión arterial en todos los subgrupos. El 72,6% de los pacientes están con monoterapia antidiabética y el 4% toman tres o más fármacos; en el 19,5% se administra insulina, superando el 25% en los pacientes con enfermedad cardiovascular asociada. Se constata una importante correlación entre hipertensión arterial y tratamiento con diuréticos (29,1% de pacientes hipertensos y 4,8% de no hipertensos, $p < 0,001$)

Tal como se observa en la tabla 2, la presión arterial sólo está controlada en el 14% de los hipertensos y las cifras de glucemia basal, en el 22% de la cohorte

analizada. Los diabéticos con CI mostraban mejor control de presión arterial y lípidos plasmáticos que el resto de subgrupos, sin diferencias notables en los parámetros que reflejan el metabolismo hidrocarbonado.

Mortalidad y morbilidad

Después de un seguimiento medio de $44,6 \pm 10,2$ meses (mediana 48,1 meses), la mortalidad global fue del 6,2%, siendo el 49% de los fallecimientos por causa cardiovascular, y la tasa global de ingresos hospitalarios alcanzó el 30%.

En la tabla 3 se recogen las tasas de mortalidad y de hospitalización, así como sus causas, para el conjunto de la muestra y para los subgrupos de pacientes que presentaban o no enfermedad cardiovascular. La mortalidad fue mayor en los subgrupos de diabéticos con enfermedad cardiovascular, en los que era más frecuente la muerte de origen cardiovascular. La combinación de muerte y hospitalización de causa cardiovascular fue significativamente mayor en los subgrupos de diabéticos con enfermedad cardiovascular en relación al subgrupo sin evento cardiovascular. En este último subgrupo las hospitalizaciones más frecuentes fueron de causa no cardiovascular, a diferencia de lo observado en los otros subgrupos.

La probabilidad actuarial de supervivencia a los cuatro años es del 93,8%. Como muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (figura 1), la

probabilidad de supervivencia es significativamente menor en los pacientes con diagnóstico previo de CI, en relación al grupo de diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa.

Al realizar un análisis multivariado, ajustando por todas las variables analizadas previamente, resultaron ser predictores independientes de mortalidad la edad, la presencia de enfermedad cardiovascular y el tratamiento con diuréticos, mientras que el tratamiento con IECA y/o ARA-II era un factor protector (figura 2).

En la tabla 4 y en la figura 3 se constata que los pacientes diabéticos que han sufrido una complicación cardiovascular muestran un mayor riesgo de padecer nuevos eventos y muerte de este origen que los diabéticos sin evento previo, mostrando las diferencias entre los distintos subgrupos analizados. Los pacientes con CI muestran un mayor riesgo de recurrencia de los eventos cardiovasculares en el mismo territorio, apreciándose un comportamiento similar en los pacientes con ECV.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, el incremento del riesgo de sufrir un evento cardiovascular (muerte y/o hospitalización por causa cardiovascular es semejante en los diabéticos con el diagnóstico de CI, ECV o VP, y es más del doble en relación al grupo de diabéticos sin patología cardiovascular clínicamente evidente. En los pacientes con CI la recurrencia más frecuente de las complicaciones clínicas (muerte y/o nuevo evento) se produce en el territorio coronario, mientras que en el grupo de diabéticos con ECV previa las complicaciones clínicas recurren de forma más frecuente en el territorio vascular cerebral. Es de destacar el incremento del riesgo que de sufrir un ictus presentan los pacientes diabéticos con CI.

En nuestro conocimiento, este estudio es el primero en describir el pronóstico a medio plazo (4 años) de una cohorte homogénea de diabéticos con y sin enfermedad cardiovascular clínica en España; este amplio grupo de pacientes presenta las características propias de una población costera de Galicia caracterizada por una elevada prevalencia de hipertensión arterial, elevado consumo de sal y mayor incidencia de ictus que la observada en otras Comunidades Autónomas³⁰. Por otro lado, se describe el pronóstico de diabéticos con las posibles formas de presentación clínica de la enfermedad vascular aterotrombótica.

Además de interés clínico-epidemiológico, creemos que nuestros resultados aportan una información de relevancia en la práctica clínica, ya que indican que es necesario llevar a cabo la búsqueda de enfermedad vascular silente en diabéticos con y sin evento cardiovascular previo, en particular en los primeros, en los que es necesario identificar enfermedad asintomática en el mismo territorio vascular y a distancia, al objeto de poder llevar a cabo una apropiada estrategia terapéutica. En este sentido, las recientes Guías de Diabetes de la Sociedad Europea de Cardiología indican que debe llevarse a cabo la búsqueda activa de enfermedad cardiovascular, en concreto CI y ECV en diabéticos con y sin complicaciones vasculares previas³¹.

Asimismo, la cumplimentación de las recomendaciones de las guías de práctica clínica debe constituir un objetivo prioritario en la población diabética, ya que el pronóstico de nuestro grupo de diabéticos es semejante al descrito para poblaciones similares de Europa y América.

Diversos estudios previos han investigado el riesgo cardiovascular de los diabéticos con y sin CI clínicamente relevante; recientemente, se analizó el pronóstico a medio plazo (seguimiento medio de 3 años) de un grupo de 776 diabéticos holandeses con (n=458) y sin (n=318) enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, concluyendo que, en comparación con el grupo de diabéticos sin evento previo, el índice de riesgo para una nueva complicación cardiovascular (muerte cardiovascular e ictus isquémico e infarto de miocardio no mortales) fue superior para los grupos con CI, ECV y VP (4,3, 3,8 y 4,6,

respectivamente)³². El riesgo de complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento fue mayor para los diabéticos de nuestro estudio, tanto en los grupos con y sin enfermedad cardiovascular; sin embargo, debemos tener en cuenta que en la cohorte holandesa sólo se incluyeron la mortalidad y los episodios no mortales de ictus e infarto de miocardio, mientras que nosotros incluimos el conjunto de hospitalizaciones de origen cardiovascular.

Por otro lado, en relación a los resultados de nuestro estudio, el riesgo observado en la mencionada cohorte de diabéticos holandeses fue sólo ligeramente superior para los grupos con CI y ECV y más del doble en el grupo de diabéticos con VP. Las diferencias en las características de los pacientes podrían justificar dichas discrepancias, pues el nuestro estudio incluyó una serie consecutiva de pacientes diabéticos visitados por médicos de asistencia primaria, mientras que la serie holandesa está constituida por un grupo de diabéticos referidos para consulta a un Hospital Universitario (University Medical Center Utrecht, Holland); además, las diferencias en la contabilización de las hospitalizaciones puede también haber condicionado estas discrepancias.

Los resultados de un estudio, que analizó el pronóstico, a 10 años, de un grupo de diabéticos con enfermedad cardiovascular (CI, ECV o VP), mostraban que su riesgo de complicaciones cardiovasculares era seis veces mayor que el de individuos sin diabetes ni enfermedad cardiovascular³³.

En nuestro estudio se describen las características de las recurrencias en pacientes diabéticos con diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad cardiovascular aterotrombótica. Aunque en los pacientes con CI y ECV el mayor riesgo de recurrencia de la complicación clínica es sobre el mismo territorio vascular, merece destacarse que los diabéticos con CI presentan un riesgo de sufrir un ictus, durante el seguimiento, mayor que el riesgo de sufrir un evento isquémico miocárdico por parte de los diabéticos con ECV previa. Aún cuando, debido al limitado número de pacientes incluidos en cada uno de los grupos, estos resultados deben interpretarse con una cierta cautela, en nuestro conocimiento, es la primera vez que se describe el patrón de recurrencia de la enfermedad cardiovascular en diabéticos con enfermedad vascular previa, y sugiere, en línea con la recomendaciones de las guías de práctica clínica, la necesidad de buscar enfermedad vascular asintomática en otros territorios, en especial, ECV en pacientes con CI^{31,34}.

En cierta medida, los resultados de nuestro estudio coinciden con los observados en un gran registro comunitario internacional (Registro REACH) que incluyó 68.236 pacientes con enfermedad vascular clínica (CI, ECV o VP) y 12.422 pacientes de alto riesgo cardiovascular sin enfermedad clínica (al menos tres factores de riesgo de aterotrombosis). En un seguimiento de un año, la recurrencia más frecuente en los pacientes con ECV y CI fue sobre el mismo territorio vascular. Al finalizar dicho período de seguimiento, el porcentaje de pacientes que murió por causa cardiovascular, sufrió un ictus o un infarto de miocardio no mortal o necesitó hospitalización por un evento aterotrombótico,

fue del 5,3% en los pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular, 15,2% en los pacientes con CI, 14,5% en el grupo con ECV y 21,1% en el grupo con VP³⁵.

En nuestra serie se observa que la edad, presencia de enfermedad cardiovascular y tratamiento con diuréticos son determinantes independientes de la mortalidad. Los dos primeros son factores identificados en la práctica totalidad de los registros sobre patologías cardiovasculares, y el tratamiento con diuréticos probablemente indique, por un lado, la influencia de la insuficiencia cardíaca y, por otra parte, la necesidad de un mayor número de fármacos para controlar una hipertensión arterial más evolucionada.

Merece un comentario especial el papel protector del tratamiento basal con bloqueo del sistema renina-angiotensina (IECA y/o ARAII), confirmándose, en un registro del *mundo real*, el beneficio de estos compuestos, tal como se observa en distintos ensayos clínicos (Micro-HOPE³⁶, BENEDICT³⁷, IDNT³⁸, IRMA-II³⁹, RENAAL⁴⁰) en diabéticos. En nuestro conocimiento, es la primera vez que se describe este hecho en un registro de pacientes diabéticos, y nuestros datos refuerzas las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica, en las que el bloqueo del sistema renina-angiotensina constituye uno de los pilares de la estrategia terapéutica.

Limitaciones del estudio

El hecho de tratarse de un registro en el que los médicos directamente responsables de los pacientes realizaban el diagnóstico de DM, presencia de otros factores de riesgo y patología cardiovascular asociada, características del tratamiento y complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento, constituye un elemento de calidad a destacar. Sin embargo, existe más de un 7% de pérdidas durante el seguimiento, que podrían ejercer una cierta influencia sobre los resultados, aunque es similar a lo descrito en registros poblacionales de enfermedades cardiovasculares.

Desconocemos, en la mayoría de los pacientes, los posibles cambios en la estrategia terapéutica durante el seguimiento, que, además del tratamiento inicial, podría haber influido de algún modo sobre el pronóstico, aunque esta es una limitación de la práctica totalidad de los registros sobre riesgo y enfermedad cardiovascular.

Es posible que algún paciente desarrollase, durante el seguimiento, alguna complicación cardiovascular que no haya requerido hospitalización, hecho que podría infraestimar el riesgo cardiovascular de nuestra población.

Finalmente, es posible una ligera infraestimación de la mortalidad en nuestro estudio ya que algún paciente con pérdida de seguimiento pudo haber fallecido.

Conclusiones

En este estudio, que analiza el pronóstico a medio plazo de una población diabética con enfermedad cardiovascular clínica de una única área geográfica, observamos que la mortalidad y morbilidad cardiovascular es similar con independencia del territorio vascular afectado (CI, ECV o VP), y se describe que el patrón de recurrencia de la enfermedad vascular clínica en cada uno de los grupos es más frecuente sobre el mismo territorio vascular. Por otro lado, el tratamiento con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (IECA y ARA-II) se asoció, de forma independiente, a un mejor pronóstico.

Nuestros resultados sugieren que es preciso mejorar la implementación en práctica clínica de las recomendaciones de las guías, tanto en la evaluación diagnóstica como en el cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, García Acuña JM, González Maqueda I, Lozano JV. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio CARDIOTENS 1999. Med Clin (Barc) 2001; 116: 686-91.
- 2.- González-Clemente JM, Palma S, Arroyo J, Vilardell C, Caixás A, Jiménez-Palop O, et al. ¿La diabetes mellitus es un equivalente de riesgo coronario? Resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos. Rev Esp Cardiol 2007; 60: 1167-76.
- 3.- Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economics costs of Diabetes in the United States in 2002. Diabetes Care. 2003; 26: 917-32.
- 4.- 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 1999; 43: 33-40.
- 5.- De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P. 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 2001; 18: 235-41.
- 6.- Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martínez 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 2002; 56: 213-20.

- 7.- Masiá R, Sala J, Rohlfes I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 261-4.
- 8.- Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 352-5.
- 9.- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- 10.- 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* 2000; 321: 405-12.
- 11.- Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129-34.
- 12.- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
- 13.- Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28: 415-8.

- 14.- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
- 15.- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141: 421–31.
- 16.- Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-42.
- 17.- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
- 18.- Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988; 128: 116-23.
- 19.- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-8.
- 20.- Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996; 27: 63-8.
- 21.- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care* 1999; 22: 1077-83.

- 22.- Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995; 91: 1472-9.
- 23.- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
- 24.- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 2): S14–S21.
- 25.- Dale AC, Nilsen TI, Vatten L, Midthjell K, Wiseth R. Diabetes mellitus and risk of fatal ischaemic heart disease by gender: 18 years follow-up of 74914 individuals in the HUNT 1 Study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2924-9.
- 26.- Manzano L, Mostaza JM, Suárez C, Cairols M, Redondo R, Valdivielso P, et al. Modificación de la estratificación del riesgo vascular tras la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes sin enfermedad arterial conocida. Estudio MERITO. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 241-6.
- 27.- Manzano L, García-Díaz JD, Gómez-Cerezo J, Mateos J, del Valle FJ, Medina-Asensio J, et al. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:647-9.
- 28.- González-Juanatey JR, Mazón Ramos P, Allut Vidal G, Pérez Llamas M, Blanco Rodríguez R, Pastor Benavent MC, et al. Control of vascular and renal risk factors in diabetic patients. Results of the Barbanza Diabetes Educational Programme. *Eur J Gen Pract* 2004; 10:109-10.

- 29.- Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. Diabetes Care 2002; 25 Suppl 1: S1-147
- 30.- Muñiz J, López Rodríguez I, Gabriel Sánchez R, Juane R, Montiel Carracedo MD, López Quintela A, et al. Evidencia de presiones arteriales más elevadas en niños y adolescents del interior rural de Galicia que en otras localizaciones en España. Rev Esp Cardiol 1998; 51: 823-31.
- 31.- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 9 (Suppl C): C-3-C74.
- 32.- Gorter PM, Visseren FLJ, Algra A, van der Graaf Y. The impact of site and extent of clinically evident cardiovascular disease and atherosclerotic burden on new cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes. The SMART study. Diabet Med 2007; 24: 1352-60.
- 33.- Becker A, Bos G, de Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. Eur Heart J 2003; 24: 1406-13.
- 34.- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2007. Diabetes Care 2007; 30 Suppl 1: S1-103.

- 35.- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197-206.
- 36.- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
- 37.- Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
- 38.- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- 39.- Parving HH, Lehner H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
- 40.- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.

Tabla 1.- Características de los pacientes incluidos en el estudio Diabetes Barbanza. Distribución en función de la presencia de enfermedad cardiovascular previa.

	Enfermedad cardiovascular previa						p
	Total 1.423 (100%)	SIN 1047 (73,6%)	CI 127 (8,9%)	ECV 63 (4,4%)	VP 118 (8,3%)	EM 68 (4,8%)	
Sexo (H)	707 (49,7)	500 (47,8)	79 (62,2)	25 (39,6)	62 (52,5)	41 (60,3)	1b,5a
Edad (X, años)	65,9±11,1	64,3±11,7	68,9±9,4	70,9±8,9	68,4±7,9	71,1±7,9	1a,2a,3b,4a
Peso (X, Kgs)	77,4±13,5	77,5±13,3	76,9±11,9	74,9±11,4	78,9±15,2	79,0±15,7	8c,9c
Talla (X, cms)	159,9±8,8	160,2±8,9	160,1±8,3	157,5±7,6	161,2±9,1	161,6±7,9	
IMC (X, kg/m ²)	30,3±4,8	30,2±4,7	30,0±4,2	30,3±3,9	30,4±5,1	30,3±5,7	
Obesidad	669 (47,0)	498 (47,6)	56 (44,1)	33 (52,4)	51 (43,2)	31 (45,5)	
HTA	911 (64,0)	638 (60,9)	92 (72,4)	47 (74,6)	80 (67,8)	54 (79,4)	1c,4b
Dislipemia	995 (69,9)	730 (69,7)	84 (66,1)	47 (74,6)	77 (65,2)	57 (83,8)	7c,10c
Tabaquismo	196 (13,8)	148 (14,1)	11 (8,7)	10 (15,8)	15 (12,7)	12 (17,6)	
Albuminuria	531 (37,3)	358 (34,2)	61 (48,0)	19 (30,2)	56 (47,5)	37 (54,4)	1b,3c,4b,5c,9c
Diuréticos	297 (20,9)	183 (17,5)	44 (34,6)	11 (17,5)	23 (19,5)	36 (52,9)	1a,4a,5c,6c,7c,9a,10a
IECA	448 (31,5)	302 (28,8)	66 (51,9)	22 (34,9)	37 (31,4)	21 (30,9)	1a,6b,7c
ARA-II	351 (24,7)	251 (24,0)	20 (15,7)	21 (33,3)	36 (30,5)	23 (33,8)	5c,6c,7c
IECA y/o ARA-II	784 (55,1)	547 (52,2)	82 (64,6)	41 (65,1)	73 (61,9)	41 (60,3)	1c
Betabloqueantes	91 (6,4)	34 (3,2)	33 (25,9)	5 (7,9)	4 (3,4)	11 (22,0)	1a,4a,5c,6a,10b
Calcioantagonistas	256 (18,0)	131 (12,5)	68 (53,5)	15 (23,8)	14 (11,8)	28 (41,2)	1a,2c,4a,6a,10a
Antiagregantes	297 (20,9)	87 (8,3)	89 (70,1)	30 (47,6)	51 (43,2)	40 (58,8)	1a,2a,3a,4a,5c,6a
Nitratos	97 (6,8)	7 (0,7)	63 (49,6)	0	0	27 (39,7)	1a,4a,5a,6a,9a,10a
Hipolipemiantes	639 (44,9)	405 (38,7)	85 (66,9)	36 (57,1)	69 (58,4)	44 (64,7)	1a,2c,3b,4c

SIN: no enfermedad cardiovascular; CI: cardiopatía isquémica; ECV: enfermedad cerebrovascular; VP: enfermedad vascular periférica; EM: enfermedad cardiovascular múltiple; H: hombres; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonistas de receptores de angiotensina II; 1: SIN vs CI; 2: SIN vs ECV; 3: SIN vs VP; 4: SIN vs EM; 5: CI vs ECV; 6: CI vs VP; 7: CI vs EM; 8: ECV vs VP; 9: ECV vs EM; 10: VP vs EM; a: p<0,001; b: p<0,01; c: p<0,05

Tabla 2.- Control de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes incluidos en el estudio Diabetes Barbanza. Distribución en función de la presencia de enfermedad cardiovascular previa.

	Enfermedad cardiovascular previa						p
	Total 1.423 (100%)	SIN 1047 (73,6%)	CI 127 (8,9%)	ECV 63 (4,4%)	VP 118 (8,3%)	EM 68 (4,8%)	
PA (<130/80 mmHg)	130 (14,3)	84 (13,2)	27 (29,3)	1 (2,1)	12 (15,2)	6 (10,5)	1b,5a,7c
IMC (<25 kg/m ²)	165 (11,6)	125 (11,9)	11 (8,7)	4 (6,3)	15 (12,7)	10 (14,7)	
Gluc (<126mg/dl)	306 (21,5)	214 (20,4)	36 (28,3)	15 (23,8)	20 (16,9)	21 (30,9)	
HbA1c (<7%)	923 (64,9)	677 (64,7)	84 (66,1)	38 (60,3)	78 (66,1)	46 (67,6)	
CT (<180 mg/dl)	278 (19,5)	17 (16,9)	44 (34,6)	10 (15,8)	27 (22,9)	20 (29,4)	1a,5c
C-HDL (>40/50 mg/dl)	865 (60,8)	658 (62,8)	77 (60,6)	39 (61,9)	56 (47,5)	35 (51,4)	3c
C-LDL (<100 mg/dl)	213 (15,0)	137 (13,1)	32 (25,2)	6 (9,5)	21 (17,8)	17 (25,0)	1b,4c,5c
Trigl (<150 mg/dl)	1066 (74,9)	793 (75,7)	98 (77,2)	38 (60,3)	93 (78,8)	44 (64,7)	2c,8c

SIN: no enfermedad cardiovascular. CI: cardiopatía isquémica. ECV: enfermedad cerebrovascular. VP: enfermedad vascular periférica. EM: enfermedad cardiovascular múltiple. PA: presión arterial. IMC: índice de masa corporal. Gluc: glucemia. CT: colesterol total. C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. Trigl: triglicéridos. 1: SIN vs CI. 2: SIN vs VP. 3: SIN vs ECV. 4: SIN vs EM. 5: CI vs ECV. 7: CI vs EM. 8: ECV vs VP. a: p<0,001. b: p<0,01. c: p<0,05.

Tabla 3.- Tasas globales de mortalidad y hospitalización en el estudio Diabetes-Barbanza. Distribución en función de la presencia de enfermedad cardiovascular previa.

	Enfermedad cardiovascular previa						
	Total	SIN	CI	ECV	VP	EM	P
	1.314 (100%)	974 (74,1%)	112 (8,5%)	57 (4,3%)	109 (8,3%)	62 (4,7%)	
Mortalidad bruta	81 (6,2)	50 (5,1)	12 (10,7)	5 (8,8)	9 (8,3)	5 (8,1)	1c
Causa de muerte							
No cardiovascular	41 (50,6)	30 (60,0)	4 (33,3)	2 (40,0)	3 (33,3)	2 (40,0)	
Cardiovascular	40 (49,4)	20 (40,0)	8 (66,6)	3 (60,0)	6 (66,6)	3 (60,0)	
MS	9 (11,1)	5 (10,0)	1 (8,3)	2 (40,0)	1 (11,1)	0	
IC	12 (14,8)	5 (10,0)	3 (25,0)	1 (20,0)	1 (11,1)	2 (40,0)	
IM	8 (9,9)	5 (10,0)	3 (25,0)	0	0	0	
Ictus	4 (4,9)	2 (4,0)	1 (8,3)	0	1 (11,1)	0	
Otras	7 (8,6)	3 (6,0)	0	0	3 (33,3)	1 (20,0)	
Hospitalizaciones	393 (29,9)	246 (25,2)	51 (45,5)	27 (47,4)	37 (33,9)	32 (51,6)	1a,2b,4a,10c
Causa cardiovascular	179 (13,6)	92 (9,4)	34 (30,3)	12 (21,1)	20 (18,3)	21 (33,9)	1a,2c,3c,4a
Muerte y/o hospital.	411 (31,3)	257 (26,4)	54 (48,4)	30 (52,6)	38 (34,8)	32 (51,6)	1a,2b,4a
Muerte y/o HCV	234 (17,8)	130 (13,3)	41 (36,6)	16 (28,1)	24 (22,0)	23 (37,1)	1a,2c,3c,4a

SIN: no enfermedad cardiovascular. CI: cardiopatía isquémica. ECV: enfermedad cerebrovascular. VP: enfermedad vascular periférica. EM: enfermedad cardiovascular múltiple. MS: muerte súbita. IC: insuficiencia cardíaca. IM: infarto de miocardio. HCV: hospitalización por causa cardiovascular. 1: SIN vs CI. 2: SIN vs ECV. 3: SIN vs VP. 4: SIN vs EM. 10: VP vs EM; a: p<0,001; b: p<0,01; c: p<0,05

Tabla 4.- Riesgo de eventos y mortalidad por enfermedades cardiovasculares de los pacientes incluidos en el estudio Diabetes Barbanza. Distribución en función de la presencia de enfermedad cardiovascular previa.

	Enfermedad cardiovascular previa						p
	SIN	CI	ECV	VP	EM		
Nº de sujetos: 1314	974 (74,1%)	112 (8,5%)	57 (4,3%)	109 (8,3%)	62 (4,7%)		
Exitus y/o ingreso CV n=194 (14,8%)	100 (10,3)	36 (32,2)	15 (26,3)	22 (20,2)	21 (33,9)		1a,2b,3c,4a
HR (IC 95%)	1	3,34 (2,15-5,19)	2,66 (1,41-5,00)	1,98 (1,15-3,39)	3,35 (1,94-5,70)		
HR (IC 95%) Ω	1	2,48 (1,51-4,07)	2,51 (1,28-4,92)	1,46 (0,81-2,60)	2,12 (1,17-3,83)		
Exitus y/o ingreso por CI n=66 (5,0%)	27 (2,8)	26 (23,2)	3 (5,2)	3 (2,7)	7 (11,3)		1a,4b,5c,6a
HR (IC 95%)	1	8,81 (4,70-16,5)	1,81 (0,42-7,73)	0,93 (0,22-3,97)	4,68 (1,88-11,65)		
HR (IC 95%) Ω	1	6,01 (2,92-12,38)	1,97 (0,45-8,67)	0,76 (0,18-3,29)	3,53 (1,35-9,19)		
Exitus y/o ingreso por ECV n=43 (3,3%)	18 (1,8)	8 (7,1)	8 (14,0)	5 (4,6)	4 (6,4)		1b,2a
HR (IC 95%)	1	4,29 (1,63-11,30)	8,39 (3,19-22,07)	2,85 (0,93-8,75)	3,59 (1,02-12,6)		
HR (IC 95%) Ω	1	2,45 (0,80-7,45)	5,58 (1,88-16,53)	1,84 (0,51-6,61)	2,43 (0,66-8,89)		

Ω : ajustado por edad, sexo, HTA, enfermedad cardiovascular previa, diuréticos, betabloqueantes, nitratos, IECA, ARAII.

SIN: no enfermedad cardiovascular. CI: cardiopatía isquémica. ECV: enfermedad cerebrovascular. VP: enfermedad vascular periférica. EM: enfermedad cardiovascular múltiple. CV: cardiovascular. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza. HTA: hipertensión arterial. IECA: inhibidores del enzima conversor de angiotensina. ARAII: antagonistas de receptores de angiotensina II.

1: SIN vs CI. 2: SIN vs ECV. 3: SIN vs VP. 4: SIN vs EM. 5: CI vs ECV. 6: CI vs VP.

a: $p < 0,001$; b: $p < 0,01$; c: $p < 0,05$.

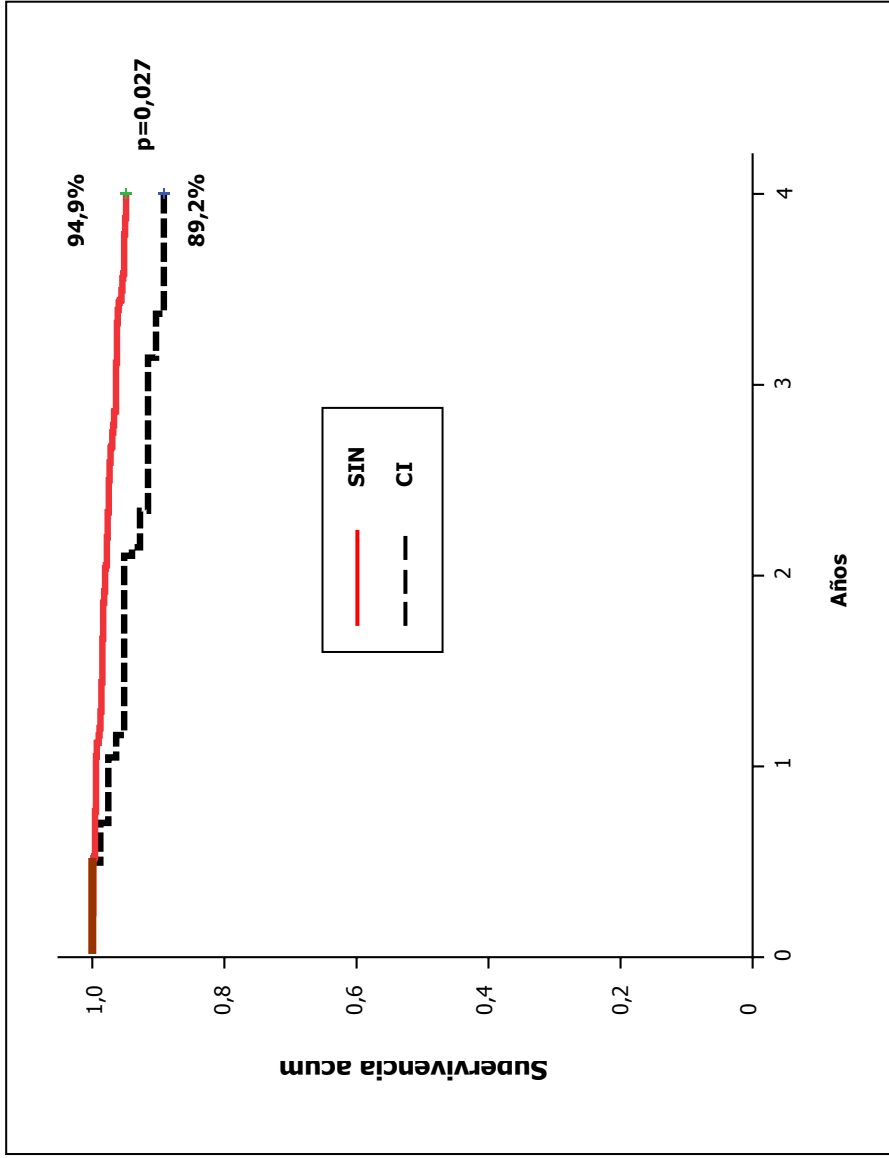


Figura 1.- Probabilidad de supervivencia en los pacientes del estudio Diabetes-Barbanza. SIN: no enfermedad cardiovascular previa. CI: cardiopatía isquémica previa.

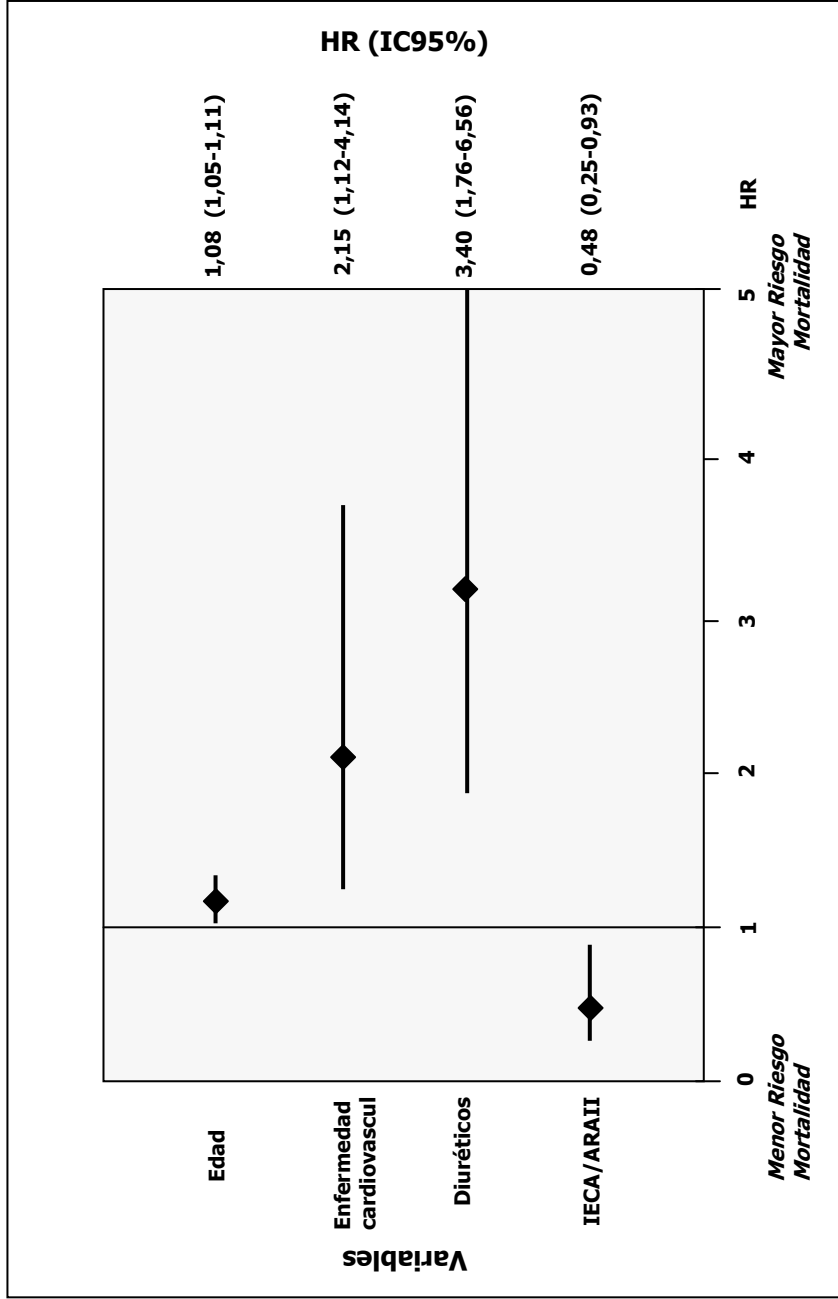


Figura 2.- Regresión de Cox. Determinantes de mortalidad en el estudio Diabetes-Barbanza. Ajustado por edad, sexo, HTA, enfermedad cardiovascular previa, diuréticos, betabloqueantes, nitratos, IECA, ARA-II.

HTA: hipertensión arterial. IECA: inhibidores del enzima conversor de angiotensina. ARA-II: antagonistas de receptores de angiotensina II. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza

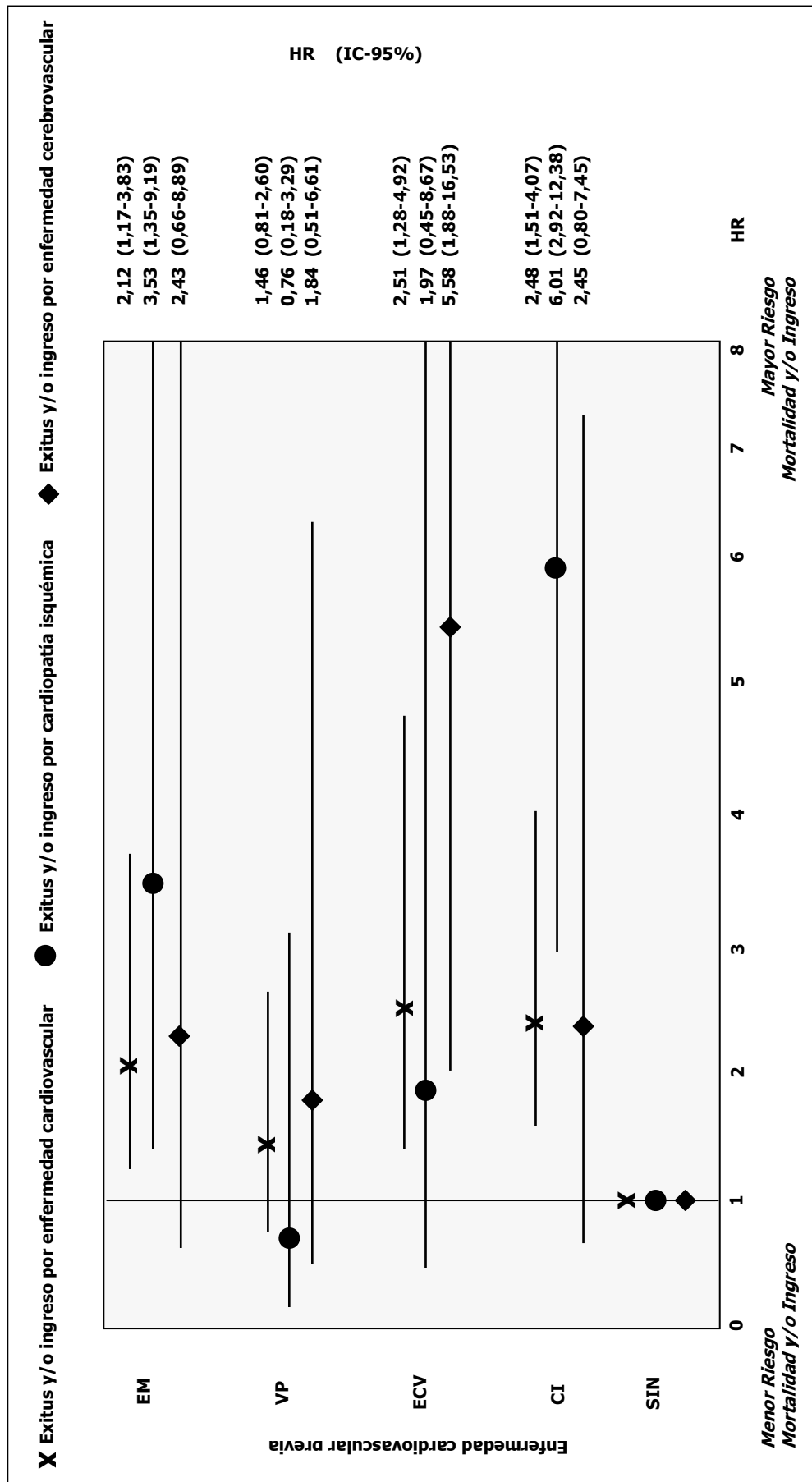


Figura 3.- Riesgo de eventos y mortalidad por distintas causas cardiovasculares (enfermedad cardiovascular, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular) según la presencia de enfermedad cardiovascular previa.

Ajustado por edad, sexo, HTA, enfermedad cardiovascular previa, diuréticos, betabloqueantes, nitratos, IECA, ARAII.

EM: enfermedad cardiovascular múltiple. VP: enfermedad vascular periférica. ECV: enfermedad cerebrovascular. CI: cardiopatía isquémica. SIN: no enfermedad cardiovascular. HR: hazard rate. IC: intervalo de confianza. HTA: hipertensión arterial. IECA: inhibidores del enzima conversor de angiotensina. ARAII: antagonistas de receptores de angiotensina II.