

Facultad de Ciencias de la Salud
Grado en Medicina
TRABAJO DE FIN DE GRADO

**“Hba1c y la relación triglicéridos /
HDL colesterol como factores
pronósticos en DM2”**

Realizado por
Acerina de Jesús Gutiérrez Pérez
Claudia González Mesa

Bajo la supervisión de los tutores
Dr. Antonio María Martínez Riera
Dra. María Candelaria Martín González

Junio 2023

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Índice

1. Resumen.....	pág 5
1.1 Abstract.....	pág 5
2. Introducción.....	pág 7
3. Justificación del trabajo.....	pág 8
4. Hipótesis.....	pág 9
5. Objetivos.....	pág 9
5.1 Objetivos principales.....	pág 9
5.2 Objetivos secundarios.....	pág 9
6. Material y métodos.....	pág 9
6.1 Diseño del estudio.....	pág 9
6.1.1 Datos de pacientes.....	pág 9
6.2 Sujetos del estudio.....	pág 9
6.2.1 Criterios de inclusión.....	pág 9
6.2.2 Criterios de exclusión.....	pág 10
6.3 Variables del estudio (principal y secundarias)	pág 10
6.4 Recogida de datos.....	pág 10
6.5 Análisis estadístico de los datos.....	pág 10
7. Resultados.....	pág 11
8. Valores y distribución de las variables cuantitativas.....	pág 11
9. Correlación entre variables.....	pág 12
10. Comparación de variables por sexo.....	pág 17
11. Comparación de variables en vivos y muertos.....	pág 20
12. Estudio de mortalidad (curvas de supervivencia de Kaplan-Meier)	pág 23
13. Regresión de Cox.....	pág 28
14. Discusión	pág 29
14.1 Correlaciones.....	pág 30
14.2 Diferencias hombres / mujeres.....	pág 30
14.3 Estudio comparativo vivos/fallecidos.....	pág 31
14.4 Estudio de Mortalidad mediante curvas de supervivencia.....	pág 33
14.5 Regresión de Cox.....	pág 35
15. Conclusiones.....	pág 37
16. ¿Qué hemos aprendido durante este TFG?	pág 37

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

17. Bibliografía..... pág 38
18. Anexos..... pág 41
19. Aprobación por parte del comité de ética.....pág 42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

1. Resumen

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 tiene un gran impacto a nivel mundial, siendo la causante de muertes prematuras por complicaciones macro y microvasculares. Parámetros analíticos como la HbA1c o los lípidos, han demostrado tener relevancia en su curso.

Objetivos

Conocer el valor pronóstico de los diferentes parámetros utilizados en el control de la diabetes mellitus tipo 2, tales como HbA1c, Triglicéridos, colesterol total y cociente Triglicéridos/HDL, así como la relación entre los valores de HbA1c y TG/HDL. También conocer el grado de importancia de la insuficiencia renal crónica en el pronóstico de los pacientes en estudio.

Métodos

Estudio de cohortes retrospectivo a través de la historia clínica electrónica (SAP). Cuenta con la aceptación del CEIm para realizarlo. Recogimos de forma aleatoria 200 pacientes en el año 2022-2023 de la consulta externa de Medicina Interna con seguimiento desde el año 2012, con el requisito de que tuvieran DM2 y los diferentes valores en sus análisis sometidos a estudio. Recogimos valores de HbA1C %, LDL, TG, Colesterol total, creatinina, albuminuria y peso, al inicio de la enfermedad, marcada por la primera HbA1C > 6,49 %, al final del seguimiento (exitus o cierre del seguimiento) y cuál fue el valor más elevado alcanzado. Utilizamos el SPSS 25 para realizar las diferentes comparaciones y las curvas de supervivencia.

Resultados

De los 200 pacientes 50 fallecieron durante el seguimiento. Observamos como la HbA1C % se correlaciona con los TG y con el cociente TG / HDL. Las mujeres tienen cifras de colesterol total, LDL y HDL superiores a los hombres, pero no de TG. Los hombres fallecen más en el seguimiento que las mujeres ($p = 0,06$).

Al comparar las variables por sexo, las LDL, colesterol total y HDL son mayores en mujeres. La creatinina, peso y albuminuria (inicial y máxima) son mayores en hombres.

3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

No hemos encontrado diferencias significativas en la HbA1c (inicial, final y máxima) ni con los Triglicéridos (inicial, final y máximo).

En cuanto a la comparación de variables en vivos y muertos, encontramos diferencias significativas en la HbA1c inicial, HbA1c máxima, colesterol total final, HDL final, creatinina final, creatinina máxima y albuminuria final.

Los diabéticos que fallecen tienen cifras superiores de HbA1C %, de creatinina y de albuminuria, y cifras inferiores de colesterol total y de HDL respecto a los que sobreviven. No encontramos diferencias significativas entre vivos y muertos ni en los triglicéridos (inicial, final y máximo), ni en el cociente Triglicéridos/ HDL (inicial, final y máximo) ni en el peso (inicial, final y máximo).

Al analizar las curvas de supervivencia, la edad superior a 76 años, una HbA1C baja, inferior al P 25, un colesterol bajo, una HDL baja, una creatinina elevada y presencia de albuminuria, son factores pronósticos de mortalidad. Ni los TG ni el cociente TG /HDL tienen valor pronóstico de mortalidad.

Los factores independientes, predictivos de mortalidad son: la HbA1C % máxima baja, menor del P 25, la HDL final menor del percentil 25 y una creatinina mayor de 1,01 mg/dl (mediana).

Conclusiones

En nuestro estudio, la HbA1C % baja es factor predictivo independiente de mortalidad y no su elevación, al igual que las HDL finales. La creatinina, expresión de la lesión renal característica de la diabetes, es también factor independiente de mortalidad. Ni los triglicéridos ni el cociente HDL/TG son útiles en la valoración pronóstica de los pacientes diabéticos en nuestro estudio.

1.1 Abstract

Introduction

Type 2 diabetes mellitus has a significant global impact, leading to premature deaths due to macro and microvascular complications. Analytical parameters such as HbA1c and lipid levels have shown relevance in its course.

Objectives

To determine the prognostic value of different parameters used in the control of type 2 diabetes mellitus, such as HbA1c, triglycerides, total cholesterol, and triglyceride-to-

4

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

HDL ratio, as well as the relationship between HbA1c and TG/HDL values. Also, to understand the degree of importance of chronic renal insufficiency in the prognosis of the patients under study.

Methods

Retrospective cohort study using electronic medical records (SAP). It has received approval from the Ethics Committee to conduct the study. We randomly collected data from 200 patients seen in the Internal Medicine outpatient clinic between 2022 and 2023, with follow-up since 2012, and diagnosed with type 2 diabetes mellitus. We collected values of HbA1c %, LDL, TG, total cholesterol, creatinine, albuminuria, and weight at the onset of the disease, marked by the first HbA1c > 6.49%, at the end of the follow-up (death or closure of follow-up), and the highest value reached. We used SPSS 25 for statistical comparisons and survival curves.

Results

Out of the 200 patients, 50 died during the follow-up. We observed a correlation between HbA1c % and TG, as well as between HbA1c % and TG/HDL ratio. Women had higher levels of total cholesterol, LDL, and HDL compared to men, but not of TG. Men had a higher mortality rate during the follow-up compared to women ($p = 0.06$).

When comparing variables by sex, LDL, total cholesterol, and HDL were higher in women. Creatinine, weight, and albuminuria (initial and maximum) were higher in men. We did not find significant differences in HbA1c (initial, final, and maximum) or triglycerides (initial, final, and maximum).

Regarding the comparison between survivors and deceased patients, we found significant differences in initial HbA1c, maximum HbA1c, final total cholesterol, final HDL, final creatinine, maximum creatinine, and final albuminuria. Deceased diabetics had higher levels of HbA1c %, creatinine, and albuminuria, and lower levels of total cholesterol and HDL compared to survivors. There were no significant differences between survivors and deceased patients in triglycerides (initial, final, and maximum), TG/HDL ratio (initial, final, and maximum), or weight (initial, final, and maximum).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Survival curve analysis revealed that age above 76 years, low HbA1c below the 25th percentile, low cholesterol, low HDL, elevated creatinine, and presence of albuminuria were prognostic factors for mortality. Neither triglycerides nor TG/HDL ratio had prognostic value for mortality.

The independent predictive factors for mortality were low maximum HbA1c % below the 25th percentile, final HDL below the 25th percentile, and creatinine above 1.01 mg/dl (median).

Conclusions

In our study, low HbA1c % is an independent predictive factor for mortality, rather than its elevation, similar to final HDL levels. Creatinine, an expression of renal injury characteristic of diabetes, is also an independent factor for mortality. Triglycerides and TG/HDL ratio are not useful for prognostic assessment of diabetic patients.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, HbA1c, cociente TG/HDL

Keywords: Diabetes Mellitus type 2, HbA1c, TG/HDL ratio

2. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública a nivel mundial y cuya prevalencia aumenta cada año, con efectos negativos importantes en la salud humana, tanto en la calidad de vida como a nivel socioeconómico. Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), 537 millones de adultos padecen diabetes en todo el mundo (2021), incrementando la cifra un 16% desde la última estimación realizada en el año 2019 (74 millones). La prevalencia en España alcanza actualmente el 14,8%, afectando a uno de cada siete adultos, siendo la segunda tasa más alta de Europa. Asimismo, se ha elevado el número de muertes prematuras por complicaciones macro y microvasculares causadas por la diabetes ⁽¹⁾.

La hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) es el *Gold estándar* en el control glucémico. Este parámetro estima el nivel promedio de glucosa durante aproximadamente 3 meses. Diversos estudios han demostrado que alcanzar un valor absoluto superior al 7% de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

HbA1c incrementa las complicaciones vasculares diabéticas. Por cada 1% de aumento en su valor, el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) aumenta en un 18% ⁽²⁾.

La dislipemia diabética es otro factor de riesgo de ECV en pacientes con DM2. Las anomalías en los lípidos séricos se observan comúnmente en la población diabética independientemente de la deficiencia de insulina o la resistencia a esta, con un aumento de triglicéridos (TG), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL C) y aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) ⁽³⁾. El cociente entre los triglicéridos séricos con las lipoproteínas de alta densidad (TG/ HDL-C) es denominado *índice aterogénico del plasma*, y sirve para calcular el riesgo de ECV y el síndrome metabólico. Una mayor relación TG/HDL-C se ha asociado con la existencia de disfunción endotelial y mayor resistencia a la insulina. *Babic Nermina* et al. han demostrado que el cociente TG/HDLC es mayor en pacientes DM2 con HbA1c $\geq 7\%$ en comparación con pacientes DM2 con HbA1c $< 7\%$ ⁽²⁾.

3. Justificación

La importancia del análisis del valor de estos parámetros reside, además, en la amplia disponibilidad y el bajo costo de estas pruebas de laboratorio, lo cual las hacen valiosas para el control y pronóstico de pacientes con DM2.

El valor pronóstico de la HbA1C no está bien establecido. Cardoso et al. observaron que valores elevados, se asocian con un aumento del riesgo de sufrir un evento cardiovascular, mientras que valores menores no se relacionan con menor riesgo de mortalidad ⁽⁴⁾. Sin embargo, no se ha establecido un umbral claro de corte de HbA1c que prediga la probabilidad de tener un eventos cardiovascular o mayor mortalidad.

La relación Triglicéridos / HDL colesterol es una variable que permite estudiar la evolución de DM2 y su asociación con la resistencia a la insulina ⁽⁵⁾. Tampoco existe consenso sobre el valor predictivo de mayor mortalidad.

Por último, se ha demostrado que con respecto hace 30 años ha aumentado el porcentaje de pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica, alcanzado una cifra del 20%. Además, la prevalencia de albuminuria en pacientes diabéticos es entre un 30-50% superior respecto a pacientes no diabéticos ⁽⁶⁾. Por lo que la función renal, con deterioro progresivo y el desarrollo de proteinuria es otro valor que puede marcar el pronóstico de los pacientes diabéticos, y podría ser otro marcador de riesgo cardiovascular y mortalidad.

7

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

4. Hipótesis

La HbA1c, los triglicéridos y el cociente triglicéridos/ HDL son factores pronósticos en la Diabetes Mellitus tipo II, así como la creatinina y el colesterol.

5. Objetivos

5.1 Objetivos principales

Conocer el valor pronóstico de los diferentes parámetros utilizados en el control de la diabetes mellitus tipo 2, tales como HbA1c, Triglicéridos, colesterol total, y del cociente Triglicéridos/HDL, en pacientes de la consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias.

5.2 Objetivos secundarios

- » Evaluación de la HbA1c y del perfil lipídico a lo largo de un período de al menos 10 años en DM2.
- » Conocer la relación entre los valores de HbA1c y TG/HDLC.
- » Conocer el efecto de la Insuficiencia renal crónica en el pronóstico de nuestros pacientes.

6. Material y métodos

6.1 Diseño del estudio

6.1.1 Datos de pacientes

Para este estudio hemos utilizado una muestra de 200 pacientes (150 vivos y 50 exitus) que en el año 2012 acudiesen a la consulta del Servicio de Medicina Interna del HUC diagnosticados de Diabetes Mellitus Tipo 2 por cualquier motivo médico.

6.2 Sujetos del estudio

6.2.1 Criterios de inclusión

Todos aquellos pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus Tipo 2 en el HUC de los que se disponga de información en el sistema de historia clínica electrónica (SAP). Utilizamos pacientes que acudieron a la consulta en el año 2012 para poder disponer de un seguimiento de al menos 10 años y que en sus análisis tuviesen recogidos los siguientes parámetros (HbA1C, perfil lipídico y creatinina).

8

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

6.2.2 Criterios de exclusión

Todos aquellos pacientes de los que no se disponga la información requerida.

6.3 Variables del estudio (principal y secundarias)

Las variables que se tendrán en consideración serán las siguientes:

- » Número de asignación para su reconocimiento.
- » Fecha de nacimiento.
- » Sexo.
- » Peso e IMC.
- » Fecha de diagnóstico.
- » Fecha de cierre.
- » *Exitus* (si / no).
- » Motivo *exitus* si se conoce (vascular, tumoral o infeccioso).
- » Valores de HbA1c en el año 2012, el último registrado y el valor más elevado alcanzado.
- » Valores de glucemia estimada en el año 2012, el último registrado y el valor más elevado alcanzado.
- » Valores de Triglicéridos en el año 2012, el último registrado y el valor más elevado alcanzado.
- » Colesterol total, HDL y LDL en el en el año 2012, el último registrado y el valor más elevado alcanzado.
- » Creatinina y proteinuria en el año 2012, el último registrado y el valor más elevado alcanzado.
- » PCR en el año 2012, el último registrado y el valor más elevado alcanzado.

6.4 Recogida de datos

La recogida de datos será realizada por las alumnas que participan en el TFG.

6.5 Análisis estadístico de los datos

Se realizará un análisis estadístico de las distintas variables mediante el paquete estadístico SPSS 250.0. de licencia compartida suministrado por la ULL Se realizarán las pruebas estadísticas pertinentes según las variables y el tipo de distribución.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

7. Resultados

Hemos incluido de forma aleatoria 200 pacientes, de los cuales son 99 hombres (49,5%) y 101 mujeres (50,5%) (Figura 1).

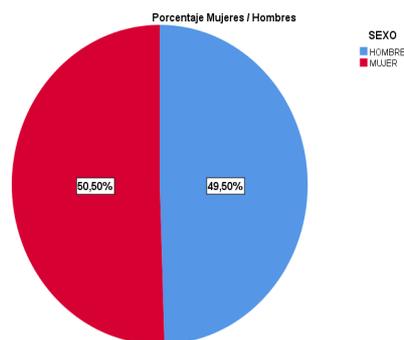


Figura 1. Porcentaje de mujeres y hombres.

La mediana edad del grupo en el momento del cierre de los datos fue de 76 años (RIC 70,25-86). No encontramos diferencias entre las medianas de edades entre hombres y mujeres.

En su seguimiento, han fallecido 50 enfermos.

La mediana de edad de los vivos era de 74 (RIC 68 – 84). Mientras que la mediana de los muertos fue de 83,50 (RIC 73,75 – 87,25). $Z = -3,77$, $p < 0,001$ (Figura 2).

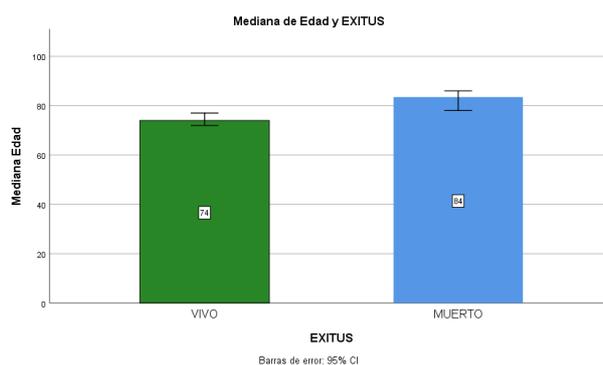


Figura 2. Mediana de edad y exitus

8. Valores y distribución de las variables cuantitativas

Hemos realizado una prueba de *Kolmogorov* para conocer el tipo de distribución de las variables cuantitativas. Tan solo las LDL siguen una distribución normal. Por lo tanto, usaremos estudios de media en la LDL y pruebas no paramétricas en el resto.

10

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

A continuación, se muestran en la siguiente tabla, los valores de las diferentes variables expresadas como mediana y rango intercuartílico (RIC). La LDL lo expresaremos como media y desviación estándar (Tabla 1).

Variable	Inicial	Final	Máxima
HbA1C %	6,8 (RIC 6,6 – 7,8)	6,79 (RIC 6,20 – 7,80)	8,56 (RIC 7,36 – 10,37)
TG	173 (RIC 118 – 233)	136 (RIC 106 – 192)	251 (RIC 186 – 373)
TG/HDL	3,88 (RIC 2,33 – 5,82)	3,28 (RIC 2,19 – 4,93)	4,67 (RIC 3,02 – 7,38)
CT	195 (RIC 168 – 229)	147 (RIC 128 - 175)	229 (RIC 198 -262)
HDL	43 (RIC 37 - 55)	42 (RIC 36 - 50)	53 (RIC 46 - 65)
LDL	\bar{x} = 110,34 \pm 39,01	\bar{x} = 78,59 \pm 29,58	\bar{x} =134,70 \pm 38,95
CREATININA	0,8 (RIC 0,7 – 0,94)	1,01 (RIC 0,79 – 1,33)	1,27 (RIC 0,98 – 1,93)
ALBUMINURIA	5 (RIC 2 - 18)	8 (RIC 5 – 19,05)	22,4 (RIC 8 – 63,25)
PESO	76,75(RIC 67,3 – 90,1)	76 (RIC 68,30 - 88)	82,4 (RIC 72,5 – 91,9)

Tabla 1. Valores de las variables expresadas en mediana y RIC.

9. Correlación entre variables

Antes de iniciar el estudio de las comparaciones entre las distintas variables, hemos realizado un estudio de correlación entre las distintas variables para observar cómo se relaciona entre ellas. Hemos correlacionado todas las variables al inicio entre ellas, luego las máximas y por último las finales (Tabla 2, 3 y 4).

VARIABLES AL INICIO

Correlaciones

		Edad	HbA1C	TG	COLEST	HDL	TRIG/HD	CREAT	ALBUMINURIA	PESO
			INICIA	INICIA	TOT	INICIA				
		L	L	INICIAL	L	L INIC	INICIAL	INICIAL	INICIAL	INICIAL
Edad	C Pearson	1	-.093	-.214**	-.012	.149*	-.192**	.136	.005	-.342**
	Sig.		.189	.002	.870	.035	.006	.055	.951	.000
	N	200	200	200	200	200	200	200	167	198
HbA1C INICIO	C Pearson	-.093	1	.305**	.106	-.166*	.196**	-.112	-.001	.095
	Sig.	.189		.000	.136	.019	.005	.115	.992	.183
	N	200	200	200	200	200	200	200	167	198
TG INICIAL	C Pearson	-.21*	.305**	1	.382**	-.381**	.638**	.046	.045	.071

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

	Sig.)	,002	,000		,000	,000	,000	,516	,564	,318
	N	200	200	200	200	200	200	200	167	198
COLESTEROL TOTAL INICIAL	C Pearson	-,012	,106	,382**	1	,209**	,102	-,148*	,036	-,097
	Sig.	,870	,136	,000		,003	,153	,036	,646	,175
	N	200	200	200	200	200	200	200	167	198
HDL INICIAL	C Pearson	,149*	-,166*	-,381**	,209**	1	-,466**	-,154*	-,048	-,132
	Sig.	,035	,019	,000	,003		,000	,029	,540	,065
	N	200	200	200	200	200	200	200	167	198
TriglisINIC / HDLINIC	C Pearson	-,19*	,196**	,638**	,102	-,466**	1	,056	,006	,008
	Sig.	,006	,005	,000	,153	,000		,429	,934	,911
	N	200	200	200	200	200	200	200	167	198
CREATININA INICIAL	C Pearson	,136	-,112	,046	-,148*	-,154*	,056	1	,221**	,037
	Sig.	,055	,115	,516	,036	,029	,429		,004	,605
	N	200	200	200	200	200	200	200	167	198
ALBUMINURIA INICIAL	C Pearson	,005	-,001	,045	,036	-,048	,006	,221**	1	-,062
	Sig.	,951	,992	,564	,646	,540	,934	,004		,425
	N	167	167	167	167	167	167	167	167	165
PESO INICIAL	C Pearson	-	,095	,071	-,097	-,132	,008	,037	-,062	1
	Sig.	,342**	,000	,183	,318	,175	,065	,911	,605	,425
	N	198	198	198	198	198	198	198	165	198

Tabla 2. Correlaciones de las variables iniciales

La HbA1C al inicio, es decir en el momento del diagnóstico correlaciona con los triglicéridos (TG) de forma directa e intensa y con la HDL de forma inversa (Figura 3). No correlaciona ni con la edad ni con la creatinina. El resto de las correlaciones se pueden ver en la gráfica superior.

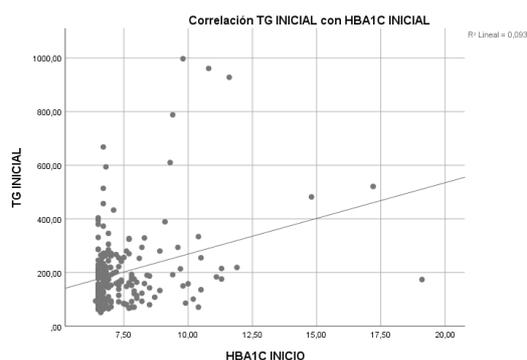


Figura 3. Correlación entre triglicéridos iniciales y HbA1c inicial

12

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Variables MÁXIMO VALOR

Correlaciones

		Edad	HBA1C MAX	TG MAX	COLEST TOT MAX	LDL MAX	HDL MAX	CREAT MAXIMA	TG/HDL MAX	ALBUM MAX	PESO MAX
Edad	C Pearson	1,000	-,063	-,189**	-,042	-,006	,152*	,287**	-,198**	,073	-,214**
	Sig.	.	,374	,007	,556	,929	,031	,000	,005	,352	,003
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	164	198
HBA1C	C Pearson	-,063	1,000	,416**	,386**	,338**	-,013	,223**	,316**	,225**	,053
	Sig.	,374	.	,000	,000	,000	,852	,001	,000	,004	,459
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	164	198
TG S	C Pearson	-,189*	,416**	1,000	,421**	,125	-,359**	,343**	,915**	,261**	,075
	Sig.	,007	,000	.	,000	,078	,000	,000	,000	,001	,293
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	164	198
COLESTE ROL TOTAL MAXIMO	C Pearson	-,042	,386**	,421**	1,000	,808**	,226**	,169*	,223**	,224**	-,175*
	Sig. (bilateral)	,556	,000	,000	.	,000	,001	,017	,001	,004	,013
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	164	198
LDL MAXIMO	C Pearson	-,006	,338**	,125	,808**	1,000	,249**	,069	-,001	,149	-,176*
	Sig. (bilateral)	,929	,000	,078	,000	.	,000	,329	,985	,056	,013
	N	199	199	199	199	199	199	199	199	164	197
HDL MAXIMA	C Pearson	,152*	-,013	-,359**	,226**	,249**	1,000	-,136	-,676**	-,060	-,164*
	Sig. (bilateral)	,031	,852	,000	,001	,000	.	,056	,000	,444	,021
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	164	198
CREATIN INA MAXIMA	C Pearson	,287**	,223**	,343**	,169*	,069	-,136	1,000	,311**	,374**	,034
	Sig. (bilateral)	,000	,001	,000	,017	,329	,056	.	,000	,000	,632
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	164	198
TG/HDL	C Pearson	-,198*	,316**	,915**	,223**	-,001	-,676**	,311**	1,000	,233**	,119
	Sig. (bilateral)	,005	,000	,000	,001	,985	,000	,000	.	,003	,095
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	164	198
ALBUMI NURIA	C Pearson	,073	,225**	,261**	,224**	,149	-,060	,374**	,233**	1,000	,014
	Sig. (bilateral)	,352	,004	,001	,004	,056	,444	,000	,003	.	,856
	N	164	164	164	164	164	164	164	164	164	162
PESO MAX	C Pearson	-,214*	,053	,075	-,175*	-,176*	-,164*	,034	,119	,014	1,000
	Sig. (bilateral)	,003	,459	,293	,013	,013	,021	,632	,095	,856	.
	N	198	198	198	198	197	198	198	198	162	198

Tabla 3. Correlaciones de las variables máximas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQqlRZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

La HbA1c máxima correlaciona de forma estrecha y directa con los TG (Figura 4), con las LDL y el colesterol total (Figura 5). También correlaciona con la creatinina (Figura 6) y la microalbuminuria de forma directa, y de forma inversa con las HDL. También correlaciona con el cociente TG/HDL. El resto de las correlaciones se pueden ver en la gráfica superior.

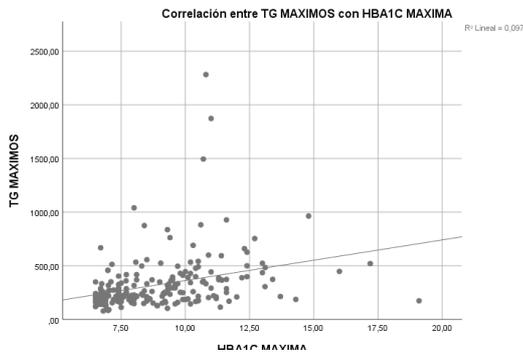


Figura 4. Correlación entre triglicéridos máximos y HbA1c máxima

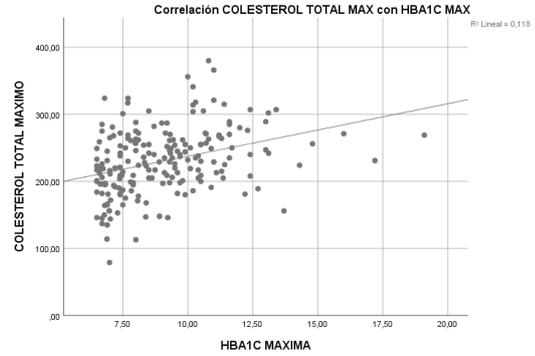


Figura 5. Correlación entre colesterol total máximo y HbA1c máxima

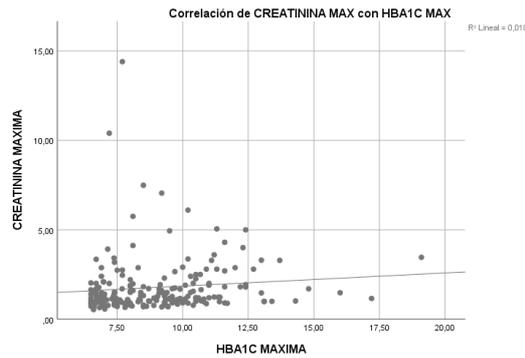


Figura 6. Correlación entre creatinina máxima y HbA1c máxima

VARIABLES VALOR FINAL

Correlaciones

		Edad	HBA1C	TG	COLEST TOTAL	LDL	HDL	CREATIN	TG / HDL	ALBUMI N	PESO
Edad	C Cor	1,00	-,040	-,09	-,119	-,12	-,018	,354	-,069	,115	-,265
	Sig.	.	,572	,181	,094	,086	,797	,000	,330	,140	,000

14

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234

Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

	N	200	200	200	200	199	200	200	200	165	198
HbA1C	C Cor	-,040	1,000	,238	,168*	,148*	,010	-,044	,170*	-,006	-,020
	Sig.	,572	.	,001	,018	,038	,889	,534	,016	,940	,777
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	165	198
TG	C Cor	-,095	,238	1,00	,385	,147*	-,26*	,083	,890**	,071	-,057
	Sig.	,181	,001	.	,000	,038	,000	,241	,000	,363	,421
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	165	198
COLEST TOTAL	C Cor	-,119	,168*	,385	1,000	,794	,35*	-,240**	,138	-,014	,203
	Sig.	,094	,018	,000	.	,000	,000	,001	,051	,861	,004
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	165	198
LDL	C Cor	-,122	,148*	,147*	,794**	1,00	,180*	-,202**	,040	,052	-,116
	Sig.	,086	,038	,038	,000	.	,011	,004	,575	,506	,104
	N	199	199	199	199	199	199	199	199	165	197
HDL	C Cor	-,018	,010	-,26	,353	,180	1,00	-,302	-,652	-,068	-,195
	Sig.	,797	,889	,000	,000	,011	.	,000	,000	,383	,006
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	165	198
CREAT	C Cor	,354	-,044	,083	-,240**	-,20	-,302	1,000	,20*	,31*	-,017
	Sig.	,000	,534	,241	,001	,004	,000	.	,004	,000	,807
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	165	198
TG / HDL	C Cor	-,069	,170*	,89	,138	,040	-,652	,200**	1,00	,087	,037
	Sig.	,330	,016	,000	,051	,575	,000	,004	.	,266	,606
	N	200	200	200	200	199	200	200	200	165	198
ALBUMIN URIA	C Cor	,115	-,006	,071	-,014	,052	-,068	,310**	,087	1,000	-,057
	Sig.	,140	,940	,363	,861	,506	,383	,000	,266	.	,468
	N	165	165	165	165	165	165	165	165	165	163
PESO	C Cor	-,265	-,020	-,05	-,203	-,11	-,195	-,017	,037	-,057	1,000
	Sig.	,000	,777	,421	,004	,104	,006	,807	,606	,468	.
	N	198	198	198	198	197	198	198	198	163	198

Tabla 4. Correlaciones de las variables finales

La HbA1C final correlaciona de forma estrecha y directa con los TG, con las LDL y el colesterol Total (Figura 7). Sin embargo, no correlaciona con la creatinina. También correlaciona con el cociente TG/HDL (Figura 8). Es llamativo iniciar la correlación inversa

entre colesterol y creatinina (Figura 9). El resto de las correlaciones se pueden ver en la gráfica superior.

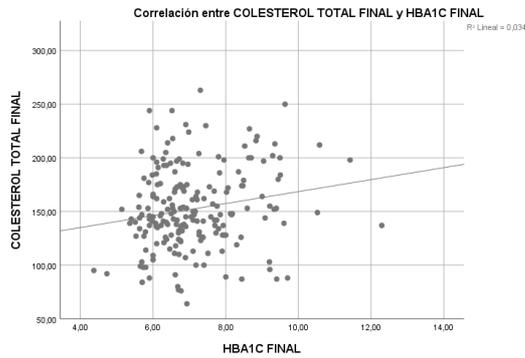


Figura 7. Correlación entre colesterol total final y HbA1c final

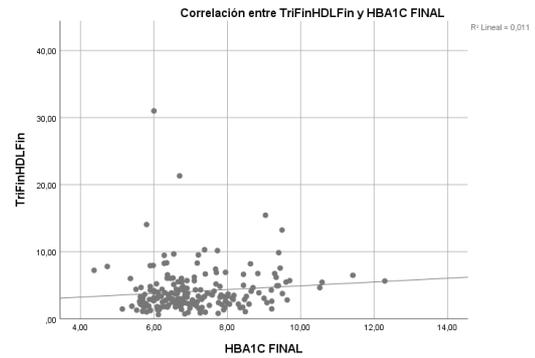


Figura 8. Correlación entre cociente triglicéridos/HDL y HbA1c final

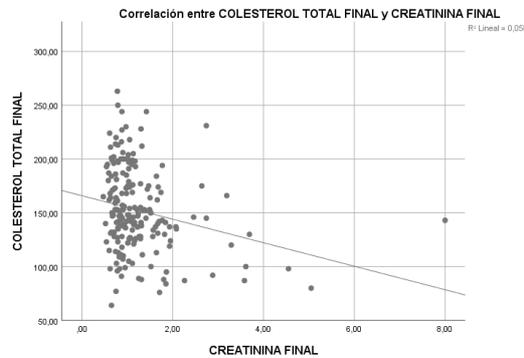


Figura 9. Correlación entre colesterol total final y creatinina final

10. Comparación de variables por sexo

HbA1C

No hemos encontrado diferencias entre hombre y mujeres ni la HbA1C ni inicial ni final ni máxima.

Triglicéridos

No hemos encontrado diferencias entre hombre y mujeres ni en los triglicéridos inicial, final, ni máxima.

LDL

Hemos analizado las LDL iniciales en hombres y mujeres y hemos encontrado diferencias significativas, LDL siempre más altas en mujeres que en hombres.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

LDL inicial

Media de LDL inicial en hombres de $102,07 \pm 3,98$; media de LDL inicial en mujeres de $118,44 \pm 3,65$. $F = -3,028$, $p = 0,003$.

LDL final

Media de LDL final en hombres de $71,89 \pm 2,66$; media de LDL final en mujeres de $85,09 \pm 3,11$. $F = -3,23$, $p = 0,001$.

LDL máximo

Media de LDL máxima en hombres de $123,25 \pm 3,72$; media de LDL máxima en mujeres de $145,81 \pm 3,76$. $F = -4,26$, $p < 0,001$.

Colesterol total

Hemos encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en el colesterol inicial, final y máximo. De nuevo valores más altos en mujeres.

Colesterol total inicial

Colesterol inicial mediana en hombres 185 (RIC 152 – 226); mediana en mujeres 207 (RIC 179,50 – 235). $Z = 2,26$, $p = 0,02$.

Colesterol total final

Colesterol final mediana en hombres 139 (RIC 122 – 161); mediana en mujeres 159 (RIC 139 – 187). $Z = 3,70$, $p < 0,001$.

Colesterol total máximo

Colesterol máximo mediana en hombres 216 (RIC 190 – 255); mediana en mujeres 240 (RIC 212,50 – 267). $Z = 2,69$, $p = 0,007$.

HDL

Hemos encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en el HDL inicial, final y máximo. Al igual que LDL y Colesterol, cifras más elevadas en mujeres.

HDL inicial

HDL inicial mediana en hombres 40 (RIC 34 – 48); mediana en mujeres 49 (RIC 39,50 – 57). $Z = 4,14$, $p < 0,001$.

HDL final

HDL final mediana en hombres 40 (RIC 33 – 47); mediana en mujeres 46 (RIC 39 – 52,50). $Z = 3,43$, $p = 0,001$.

HDL máximo

HDL máximo mediana en hombres 50 (RIC 44 – 59); mediana en mujeres 59 (RIC 49,50 – 71). $Z = 4,07$, $p < 0,001$.

17

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Creatinina

Hemos encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en la creatinina inicial, final y máxima. Como es esperable al tener más muscular, cifras más elevadas en varones en las tres variables.

Creatinina inicial

Creatinina inicial mediana en hombres 0,9 (RIC 0,7 – 1); mediana en mujeres 0,7 (RIC 0,6 – 0,9). $Z= 3,77$, $p < 0,001$.

Creatinina final

Creatinina final mediana en hombres 1,05 (RIC 0,84 – 1,52); mediana en mujeres 0,94 (RIC 0,74 – 1,19). $Z= 2,82$, $p = 0,005$.

Creatinina máxima

Creatinina máxima mediana en hombres 1,50 (RIC 1,06 – 2,01); mediana en mujeres 1,15 (RIC 0,89 – 1,73). $Z= 3,29$, $p = 0,001$.

Albuminuria

Hemos encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en la albuminuria inicial y máxima.

Albuminuria inicial

Albuminuria inicial mediana en hombres 7 (RIC 4 – 22,1); mediana en mujeres 3,95 (RIC 2 – 11,32). $Z= 3,43$, $p = 0,001$.

Albuminuria máxima

Albuminuria máxima mediana en hombres 25,80 (RIC 9,87 – 125,37); mediana en mujeres 18,40 (RIC 5,21 – 44,75). $Z= 2,27$, $p = 0,023$.

Albuminuria final

No hemos encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en dicha variable

Peso

Hemos encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en el peso inicial, final y máximo. Al igual que la creatinina, peso superior en hombres que en mujeres

Peso inicial

Peso inicial mediana en hombres 82,25 (RIC 70 – 95); mediana en mujeres 74 (RIC 65 – 83,95). $Z= 4,00$, $p < 0,001$.

Peso final

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Peso final mediana en hombres 79,55 (RIC 71,37 – 96,17); mediana en mujeres 73,70 (RIC 64,70 – 83,47). $Z= 3,84$, $p < 0,001$.

Peso máximo

Peso máximo mediana en hombres 86,50 (RIC 75,75 – 102,15); mediana en mujeres 77,10 (RIC 69,70 – 87,97). $Z= 4,24$, $p < 0,001$.

No hemos encontrado diferencias significativas en HbA1c (inicial, final y máxima), ni en los Triglicéridos (inicial, final y máximo)

11. Comparación de variables en vivos y muertos

Hba1c

Hemos encontrado diferencias significativas entre vivos y muertos en la HbA1c inicial y máxima, no encontrando diferencias significativas en la HbA1c final.

Hba1c inicial

HbA1C vivos Mediana 6,80 (RIC 6,50 – 7,60); en muertos mediana 7,30 (RIC 6,70 – 8,32), $Z= -3,06$; $p = 0,002$

Hba1c máxima

HbA1C Vivos Mediana 8,39 (RIC 7,14-10,0); en muertos mediana 9,65; RIC 7,7-11,0), $Z= -2,11$; $p = 0,03$ (Figura 10).

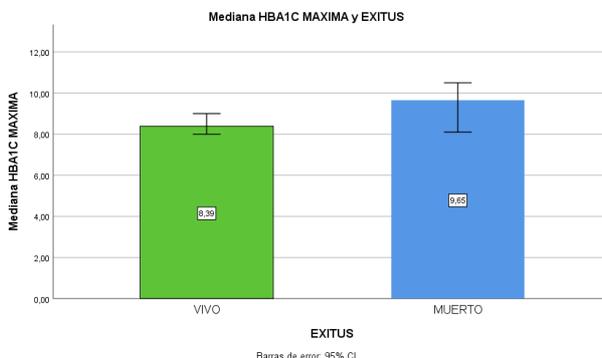


Figura 10. Mediana de la HbA1c máxima en vivos y muertos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Colesterol total

Entre vivos y muertos no encontramos diferencias significativas entre en colesterol inicial y máximo, pero si en el colesterol total final.

Colesterol total final

Colesterol final mediana en vivos 151 (RIC 131,7 – 180,2). $Z = 2,23$, $p = 0,02$; mediana en muertos 142,50 (RIC 113 – 164). $Z = 2,23$, $p = 0,026$ (Figura 11).

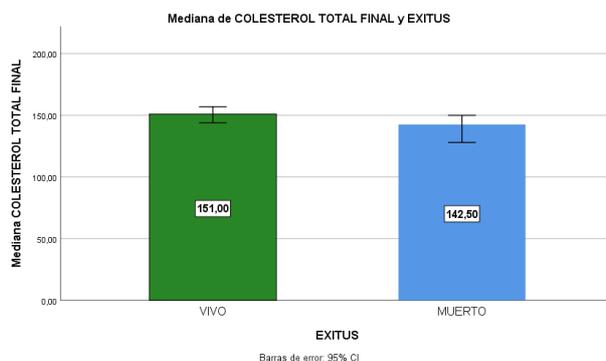


Figura 11. Mediana del colesterol total final en vivos y muertos

HDL

Hemos encontrado diferencias significativas entre vivos y muertos en el HDL final, no encontrando diferencias significativas en HDL inicial y máximo.

HDL final

HDL final mediana en vivos 44 (RIC 38 – 51); mediana en muertos 37,50 (RIC 31 – 50). $Z = 2,52$, $p = 0,012$ (Figura 12).

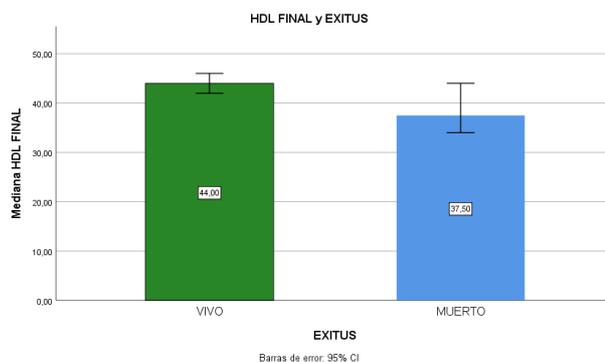


Figura 12. Mediana del HDL final en vivos y muertos

Creatinina

Hemos encontrado diferencias significativas entre vivos y muertos en la creatinina final y máxima, no encontrando diferencias significativas en la creatinina inicial.

Creatinina final

Creatinina final mediana en vivos 0,93 (RIC 0,78 – 1,18); mediana en muertos 1,36 (RIC 0,99 – 1,96). $Z= 4,44$, $p < 0,001$ (Figura 13).

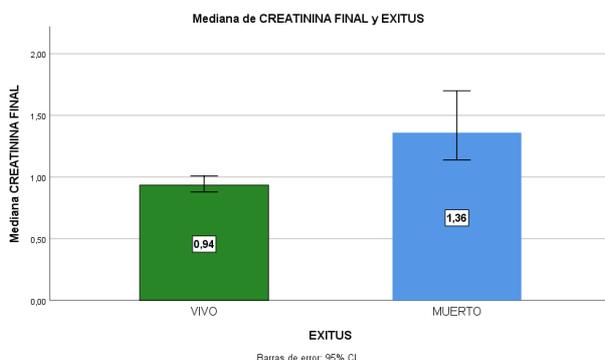


Figura 13. Mediana de la creatinina final en vivos y muertos

Creatinina máxima

Creatinina máxima mediana en vivos 1,16 (RIC 0,91 – 1,66); mediana en muertos 1,91 (RIC 1,25 – 3,29). $Z= 3,29$, $p < 0,001$ (Figura 14).

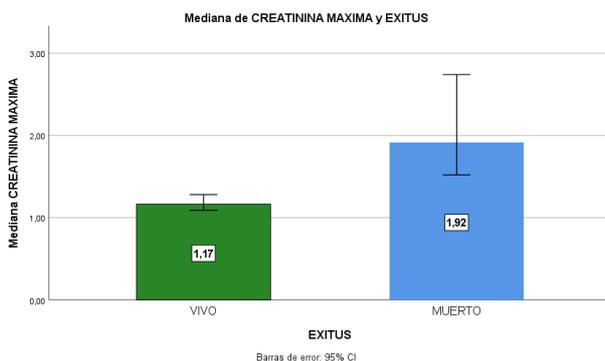


Figura 14. Mediana de la creatinina máxima en vivos y muertos

Albuminuria

Hemos encontrado diferencias significativas entre vivos y muertos en la albuminuria final, no encontramos diferencias significativas en la albuminuria inicial y máxima.

Albuminuria final

Albuminuria final mediana en vivos 7,20 (RIC 5 – 26,7); mediana en muertos 10,50 (RIC 5,57 – 112,80). $Z= 2,02$, $p = 0,043$ (Figura 15).

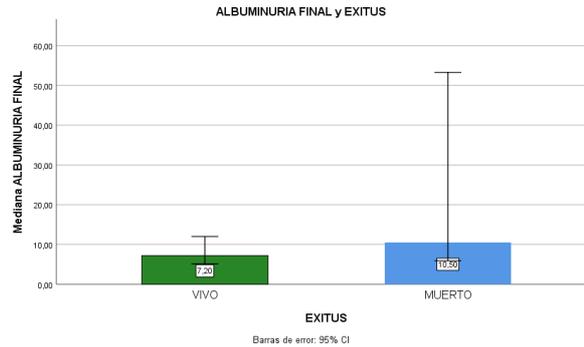


Figura 15. Mediana de la albuminuria final en vivos y muertos

Entre vivos y muertos no encontramos diferencias significativas en las LDL (inicial, final y máximo), en triglicéridos (inicial, final y máximo), en el cociente Triglicéridos/ HDL (inicial, final y máximo) ni en el peso (inicial, final y máximo).

12. Estudio de mortalidad (curvas de supervivencia de Kaplan-Meier)

Hemos realizado diferentes puntos de corte en las variables y hemos realizado curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan y Meier.

Edad

Si dividimos a los pacientes por la mediana de su edad (76 años) en mayores y menores de 76 años encontramos mayor mortalidad en los mayores de 76 años; Log Rank $X^2 4,08$, $p = 0,04$ (Figura 16).

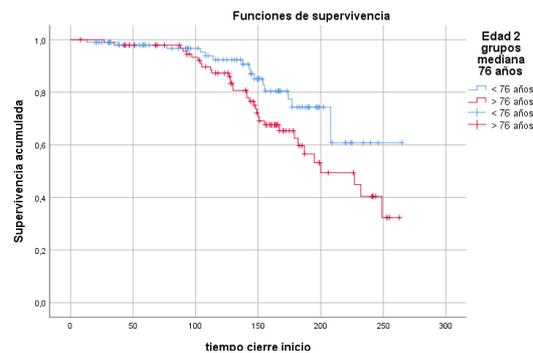


Figura 16. Supervivencia de los pacientes según su edad

HbA1C Máxima

Al dividir a los pacientes por el percentil 25 (7,36 %) encontramos mayor mortalidad en los pacientes con HbA1C < 7,36; Log Rank X2 7,39, p = 0,007(Figura 17).

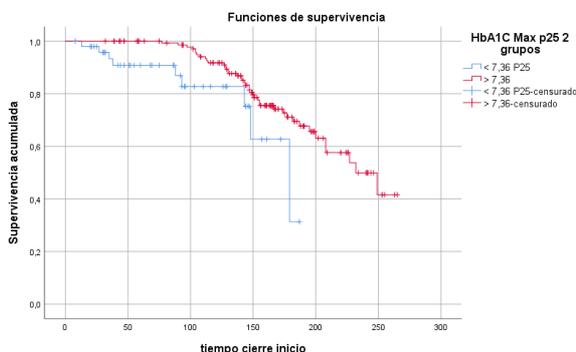


Figura 17. Supervivencia de los pacientes según su HbA1c máxima en grupos por p25

Cuando los dividimos en tres grupos, grupo 1 < percentil 10; grupo 2 entre percentil 10 y 75; y grupo 3 por encima del percentil 75. Encontramos que existen diferencias significativas del grupo 1 con los otros dos grupos, pero no hay diferencias entre el 2 y el 3 (Tabla 5)(Figura 18).

Comparaciones por parejas

		< 6,7 P10		6,7-10,37 =10-75		> 10,37	
HbA1C 3 grupos P10-75 y >		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Breslow	< 6,7 P10			11,309	,001	4,676	,031
	6,7-10,37 =10-75	11,309	,001			,468	,494
	> 10,37	4,676	,031	,468	,494		

Tabla 5. Comparación de grupos según HbA1c máxima por p10, p75 y >p75

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

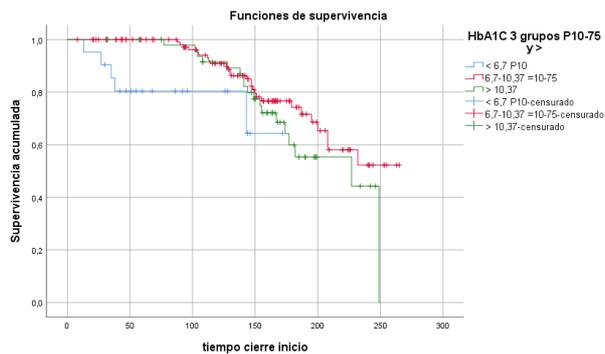


Figura 18. Supervivencia de los pacientes según su HbA1c máxima por los grupos p10, p75 y >p75

HbA1C final

Al dividir a los pacientes según la mediana de la HbA1C final (6,79 %) encontramos diferencias significativas, de nuevo menor supervivencia en los que tenían menores cifras de HbA1C (Figura 19).

Log Rank (Mantel-Cox) Chi-cuadrado 6,225 Sig. p = ,013

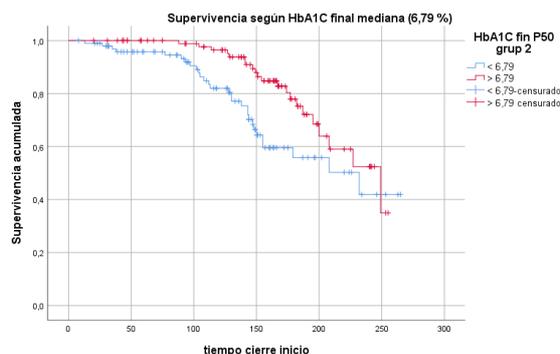


Figura 19. Supervivencia de los pacientes según la mediana de la HbA1c final

HDL final

Cuando dividimos los pacientes según su HDL final en tres grupos, grupo 1 < 36 mg/dl, grupo 2 entre 36 – 50 mg/dl y grupo 3 > 50 mg/dl, encontramos que los individuos con valores menores de 36 mg/dl son los que mayor mortalidad presentan (Tabla 6)(Figura 20).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

		<36 mg/dl		36-50 mg/dl		>50 mg/dl	
HDL FINAL		Chi-		Chi-		Chi-	
MEDIANA		cuadrado		cuadrado		cuadrado	
		Sig.		Sig.		Sig.	
Log Rank				10,284	,001	7,662	,006
(Mantel-Cox)							
		10,284	,001			,006	,938
		7,662	,006	,006	,938		

Tabla 6. Comparación de grupos según el HDL final

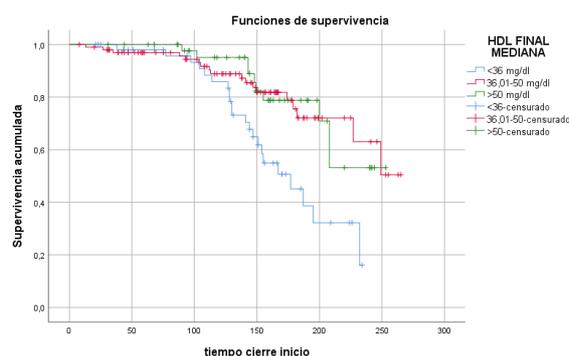


Figura 20. Supervivencia de los pacientes según el HDL final

Creatinina máxima

Al dividir a los pacientes por su creatinina máxima en tres grupos grupo 1 < percentil 25; grupo 2 entre percentil 25 y 75; y grupo 3 por encima del percentil 75. Encontramos que existen diferencias significativas entre los 3 grupos entre sí (Tabla 7)(Figura 21).

Comparaciones por parejas

		1,00		2,00		3,00	
Creat Max		Chi-		Chi-		Chi-	
grupos 25-75		cuadrado		cuadrado		cuadrado	
		Sig.		Sig.		Sig.	
Log Rank				4,260	,039	13,558	,000
(Mantel-							
Cox)		4,260	,039			5,415	,020
		13,558	,000	5,415	,020		

Tabla 7. Comparación de grupos según creatinina máxima por p10, p75 y >p75

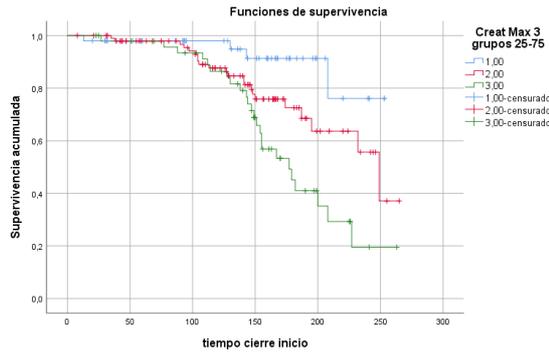


Figura 21. Supervivencia de los pacientes según creatinina máxima

Creatinina final

De igual modo, cuando dividimos a los pacientes en dos grupos por su mediana (Creat fin 1,01 mg/dl), encontramos diferencias significativas, mayor mortalidad en aquellos con creatininas más elevadas (Figura 22).

	Chi-cuadrado	Sig.
Breslow	5,847	,016

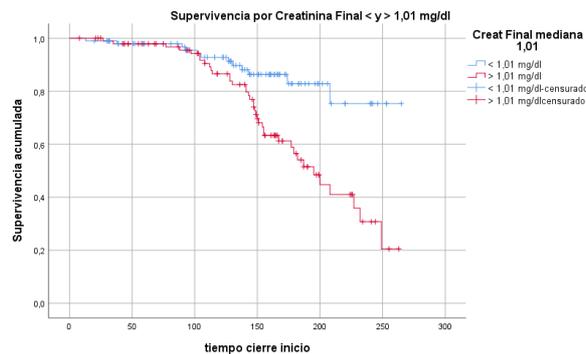


Figura 22. Supervivencia de los pacientes según creatinina final

Albuminuria Final

Cuando dividimos a los pacientes por su albuminuria final en tres grupos grupo 1 < percentil 25; grupo 2 entre percentil 25 y 75; y grupo 3 por encima del percentil 75,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

encontramos que existen diferencias significativas entre el grupo 3, el de mayor albuminuria, con los otros dos grupos (Tabla 8)(Figura 23).

ALBUMINURIA FINAL	<5		5-29,05		>29,05	
	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)			3,164	,075	13,349	,000
	3,164	,075			6,494	,011
	13,349	,000	6,494	,011		

Tabla 8. Comparación de grupos según albuminuria final

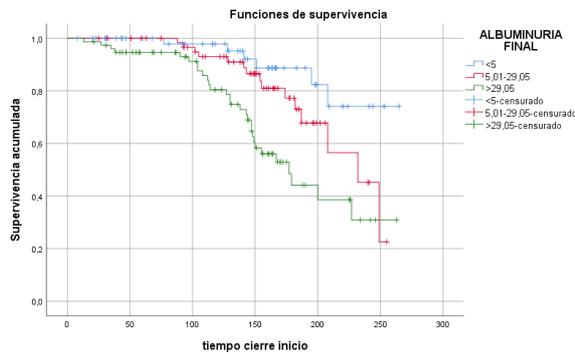


Figura 23. Supervivencia de los pacientes según albuminuria final

Triglicéridos y TG/HDL

Ninguna de las variables mostró tener valor predictivo de mortalidad.

13. Regresión de Cox

Con el objeto de conocer aquellas variables que tienen valor predictivo independiente, realizamos una regresión de Cox con aquellas variables significativas del análisis univariante realizado previamente entre vivos /muertos (Tabla 9).

Eran: HbA1C Máxima, Colesterol final, HDL final, Creatinina máxima y fina, y edad. Al tener dos variables (Creatinina máxima y final) que representa la mismo en dos momentos diferentes, optamos por dejar solamente la creatinina final.

Encontramos que tener una HbA1C máxima por debajo del percentil 25 (Hazard Ratio (HR) 2,93 (1,31-6,51), un HDL final menor del percentil 25 (HR 2,66 (1,40-5,04)) y una creatinina mayor de 1,01 mg/dl (mediana) (HR 2,39 (1,19-4,82)) son variables independientes predictoras de mortalidad. Ni la edad ni el colesterol final alcanzan la significación.

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
HbA1C Max p25	1,075	,408	6,944	1	,008	2,930	1,317	6,517
2 grupos								
HDL final P25	,979	,327	8,983	1	,003	2,661	1,403	5,046
Edad 2 grupos	,253	,324	,609	1	,435	1,287	,683	2,428
mediana 76 años								
Creat Final	,875	,356	6,028	1	,014	2,398	1,193	4,822
mediana 1,01								
COLESTEROL	,002	,004	,165	1	,685	1,002	,993	1,010
TOTAL FINAL								

Tabla 9. Regresión de Cox

14. Discusión

Hemos realizado este estudio retrospectivo para conocer el valor pronóstico y predictivo de la HbA1 y de los triglicéridos (TG) así como del cociente TG/HDL. También quisimos conocer el valor pronóstico de la creatinina como marcador de la función renal, uno de los órganos diana de la hiperglucemia, del colesterol y de las HDL. Para ello incluimos pacientes de la consulta externa del Servicio de Medicina interna en el año 2012 en los que ya tuviésemos HbA1C % y un diagnóstico previo de DM2. Con la historia electrónica del HUC (SAP) podemos conocer el inicio de la diabetes a través de las cifras de HbA1C, así como el de fallecimiento. Por ello hemos logrado un período de seguimiento prolongado, de más de 12 años. Y debido a este largo seguimiento, no hemos encontrado diferencias significativas en el tiempo de seguimiento entre vivos y muertos (147 meses frente a 142 de los fallecidos).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Cuando observamos la edad de los fallecidos llama la atención que a pesar de ser diabéticos y pluripatológicos, la mediana de edad es de 83 años, sin diferencias entre hombres y mujeres. Existen diferencias, como es lógico, entre vivos y muertos en la mediana de edad (vivos 74 y 83 en fallecidos).

14.1 Correlaciones

Quisimos saber cómo se relacionan las distintas variables entre ellas y observamos como en su punto máximo, la HbA1C % máxima se relaciona de forma estrecha y directa con los TG y el cociente TG/HDL, con las LDL y el colesterol total y de forma inversa con la HDL. Datos esperables y que coinciden con todos los estudios y con la fisiopatología de la diabetes.

14.2 Diferencias hombres / mujeres

HbA1C %

No encontramos diferencias en los valores en la HbA1C % entre hombres y mujeres. En un trabajo reciente se evaluó la diferencia en las cifras de HbA1C entre hombres y mujeres con diabetes tipo 2. Los resultados mostraron que las mujeres tenían niveles de HbA1C significativamente más altos que los hombres, incluso después de ajustar por factores como la edad, el IMC y la duración de la diabetes ⁽⁷⁾. Sin embargo, la mayoría de los estudios no encuentran dichas diferencias ⁽⁸⁾.

Lípidos

Hemos encontrado diferencias significativas en los lípidos, colesterol total, LDL y HDL, pero no en los TG. Siempre más elevados en mujeres. En un estudio publicado en 2017, evaluaron las diferencias en los lípidos en sangre entre hombres y mujeres con diabetes tipo 2. Los resultados mostraron que las mujeres tenían niveles significativamente más altos de colesterol total, LDL y HDL en comparación con los hombres, incluso después de ajustar por factores como la edad y el IMC. Los autores sugieren que esto podría deberse a diferencias hormonales, ya que los niveles de lípidos en sangre están influenciados por las hormonas sexuales ⁽⁹⁾.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Creatinina y peso

Hemos encontrado valores superiores de Creatinina en hombres respecto a mujeres, lo cual es lógico al ser la creatinina un metabolito muscular y dependiente, por tanto, de la masa muscular, mayor en hombres. Expresión de ello es el mayor peso de los varones. Resultados por tanto totalmente previsibles y esperados.

14.3 Estudio comparativo vivos/fallecidos

Sexo

Varios estudios han demostrado que la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 es más alta en hombres que en mujeres. Un metaanálisis de 96 estudios observacionales encontró que la mortalidad ajustada por edad fue un 24% mayor en hombres que en mujeres con diabetes tipo 2 (Peters et al., 2018) ⁽¹⁰⁾.

En nuestro estudio fallecieron el 30 % de los varones y el 20 % de las mujeres, pero sin alcanzar la significación estadística (tendencia estadística) con una p de 0,06. Es claro que aumentando la muestra los resultados serían probablemente significativos.

HbA1C

La hemoglobina A1C (HbA1C) es una forma de hemoglobina que se encuentra en la sangre y se forma cuando la hemoglobina se une con una molécula de glucosa. La HbA1C es un marcador importante e imprescindible en la actualidad para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus.

La HbA1C se mide como un porcentaje de la hemoglobina total en la sangre. En personas sin diabetes, la HbA1C normalmente representa entre el 4% y el 5,6% de la hemoglobina total. En personas con diabetes, la HbA1C puede ser más alta debido al exceso de glucosa en la sangre que se une a la hemoglobina. Cuanto más alta sea la HbA1C, mayor será el promedio de la glucemia durante los últimos 2-3 meses.

El primer estudio que asoció mortalidad y HbA1C baja en diabéticos (< 6%) fue el UKPDS, mientras que la mayor mortalidad estaba en aquellos con una HbA1C > 10 % ⁽¹¹⁾. En nuestro estudio los pacientes que fallecen tienen una HbA1C % máxima superior a los vivos, expresión probable de un peor control glucémico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Colesterol total final

Cuando analizamos el colesterol total final encontramos la permanente paradoja en este tipo de estudios. Los fallecidos tienen un colesterol más bajo que los vivos. Este hecho ha sido descrito en múltiples trabajos y se ha denominado la paradoja de la epidemiología inversa ⁽¹²⁾.

Este hecho, podría deberse a una mayor inflamación y estrés oxidativo en pacientes con diabetes y otras enfermedades que conducen a su fallecimiento, lo que conduce a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, por lo tanto, a niveles más bajos de colesterol total.

Sin embargo, en cuanto a las HDL, los supervivientes presentan cifras superiores frente a los fallecidos. Se ha demostrado que aquellos pacientes con diabetes, los niveles de colesterol HDL pueden ser un indicador importante del riesgo cardiovascular y la mortalidad, por lo que se ha asociado con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes diabéticos. Otra idea que se ha sugerido podría ser la debida a la capacidad del HDL para promover la eliminación del exceso de colesterol de las células y reducir la inflamación en el sistema cardiovascular ⁽¹³⁾.

Triglicéridos

No hemos encontrado diferencias significativas en los TG entre vivos y muertos. Se ha publicado recientemente un artículo que indica que tratar los TG elevados con pema fibrato no disminuye la mortalidad cardiovascular, a pesar de ser muy eficaz para reducir los triglicéridos (en más del 25 %). Por tanto, la evidencia de ensayos recientes ha demostrado que no existe un beneficio cardiovascular tras el tratamiento de los triglicéridos elevados, y quizás por ello no tengamos diferencias en las cifras de TG entre vivos y muertos en nuestro estudio. Parece, si aceptamos las ideas de estos nuevos trabajos, que los TG no son un factor de riesgo cardiovascular, y que ésta, suele ser la causa de muerte de estos pacientes ⁽¹⁴⁾.

Creatinina

Un empeoramiento de la función renal, cuya expresión es un aumento de la creatinina, es habitual en pacientes con diabetes, empeora según avanza la enfermedad y es una de las principales causas de insuficiencia renal crónica y de pacientes en diálisis. Se ha demostrado que está asociada con un mayor riesgo de mortalidad en esta población.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

En diversos estudios se ha encontrado una asociación entre los niveles de creatinina y la mortalidad en pacientes diabéticos. Los pacientes diabéticos con niveles más altos de creatinina tienen un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos con niveles más bajos. Esta asociación podría deberse a la mayor prevalencia de enfermedad renal en pacientes diabéticos, lo que aumenta el riesgo de complicaciones y mortalidad o a la mayor carga de enfermedad vascular, ya que la etiología de la insuficiencia renal suele ser mixta, por aterosclerosis y secundaria a la hiperglucemia ⁽¹⁵⁾. Expresión de lo mismo es la albuminuria. A mayor albuminuria mayor mortalidad.

14.4 Estudio de Mortalidad mediante curvas de supervivencia

Existen múltiples factores que aumentan la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2. Las múltiples complicaciones que sufren estos pacientes hacen que tengan una mayor mortalidad que la población sin diabetes. La tasa de mortalidad estandarizada por edad entre las personas con diabetes tipo 2 es entre 1,5 y 2 veces mayor que la tasa de mortalidad en la población general sin diabetes ⁽¹⁶⁾.

Se reconocen como causas que inciden en la mortalidad: las complicaciones diabéticas, como la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular y la neuropatía diabética, el control glucémico inadecuado (valorado por la HbA1C %), la edad avanzada, el sexo masculino, la duración de la diabetes, la obesidad concomitante, el tabaquismo y la HTA ⁽¹⁷⁾. En nuestro estudio hemos encontrado las siguientes variables asociadas a la mortalidad.

Edad

Los pacientes mayores de 76 años (mediana de la edad del grupo) presentaban mayor mortalidad, de acuerdo con lo comentado previamente y dentro de los factores de riesgo descritos.

HbA1C %

Nos hemos encontrado con la paradoja de que la HbA1C % era un factor de mortalidad, pero cuando la HbA1C Máxima era menor del P25, es decir los que menos HbA1C % tenían, presentaban mayor mortalidad. Como hemos comentado previamente el UKPDS fue el primer trabajo que demostró que a mayor HbA1C %, mayores complicaciones y mortalidad. Posteriormente, Currie CJ et al en 2010 encontraron resultados similares y

32

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

vieron que una HbA1C de 7% se asociaba a una menor mortalidad y que por cada punto de aumento, aumentaba un 24 % la mortalidad ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

Sin embargo, ya en el 2005 un estudio con pacientes diabéticos tipo 1 "*The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study*", publicado en *The New England Journal of Medicine*, demuestran que el control intensivo de la glucemia con niveles de HbA1c inferiores al 7% se asoció con una reducción significativa en el riesgo de complicaciones microvasculares, pero también se asoció con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares graves, como infartos de miocardio. Este hecho hizo cambiar el objetivo terapéutico con la HbA1C % y fijarlo en el 7 %.

Posteriormente otros estudios comienzan a describir un efecto J o U en la mortalidad con aumentos con cifras bajas, y posterior aumento en cifras elevadas de HbA1C %.

Un estudio del 2009 y otro posterior del 2019, indican que la cifra más adecuada de HbA1C en relación con la mortalidad es entre 7 y 7,9 %, con incrementos tanto por debajo como por encima, describen por tanto una curva en U ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

Una posible explicación de esta aparente paradoja es que los niveles de HbA1c más bajos pueden reflejar una mayor incidencia de hipoglucemia, especialmente en personas que reciben terapia intensiva con insulina. La hipoglucemia puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte en personas con diabetes, especialmente en personas mayores o con enfermedades cardiovasculares previas al producir un aumento del tono simpático y liberación de catecolaminas que incrementen los eventos vasculares. Además, otros estudios han sugerido que los niveles de HbA1c bajos pueden estar asociados con otras enfermedades subyacentes o con una mayor fragilidad en personas mayores, lo que puede aumentar el riesgo de mortalidad, de forma similar a la epidemiología inversa descrita con el colesterol.

Por tanto, nuestro estudio encuentra que las cifras bajas de HbA1C máxima (menores del P25) se asocian a mayor mortalidad, pero no hemos encontrado mayor mortalidad, ni siquiera por encima del percentil 75. Ocurría lo mismo con la HbA1C final al dividir ambos grupos por la mediana. Mismo resultado.

Sin embargo, no hemos podido valorar por lo limitado del tiempo y por tanto la extensión del trabajo, ni la calidad de vida, ni la causa de la muerte ni los eventos vasculares o tumores que tuvieron los pacientes y quizás la HbA1C % elevada, tuviese relación negativa en algunas de estas situaciones. Podría ser el inicio de un estudio mas amplio.

33

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

HDL

La relación entre el HDL elevado y la reducción de la mortalidad en pacientes diabéticos ha quedado patente en nuestro estudio. El HDL se asocia con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Un estudio publicado en el 2012 encontró que los pacientes diabéticos con niveles elevados de HDL tenían una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas, y una menor incidencia de eventos cardiovasculares ⁽²²⁾. Además, en otro estudio posterior, se encontró que el aumento de los niveles de HDL estaba asociado con una reducción en el riesgo de enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos. En nuestro estudio existe una correlación en las variables finales, excelente e inversa entre HDL y creatinina, según aumenta la creatinina disminuyen las HDL ⁽²³⁾. Y, por último, se examinó la relación entre los niveles de HDL y la mortalidad en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica. Los autores encontraron que los pacientes con niveles más altos de HDL tenían una tasa de mortalidad significativamente menor que los pacientes con niveles más bajos de HDL ⁽²⁴⁾.

Creatinina y Albuminuria

Los pacientes diabéticos con elevación de creatinina tenían mayor mortalidad, tanto en la medición de cifras máxima y final. Le acompaña la albuminuria que es un indicador de daño renal y, por lo tanto, indica que el paciente tiene una enfermedad renal crónica en etapa temprana. Además, la albuminuria también se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos.

La albuminuria se ha asociado significativamente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes diabéticos tipo 2. Además, los pacientes con niveles más altos de albuminuria tenían un mayor riesgo de mortalidad que los pacientes con niveles más bajos ⁽²⁵⁾.

Todos estos datos son concordantes con nuestro estudio, a mayor creatinina y albuminuria, mayor mortalidad. Con lo cual, vemos nuevo una correlación intensa y directa entre creatinina y albuminuria en las variables finales.

Ni los Triglicéridos ni el cociente TG/HDL tienen valor pronóstico en nuestro estudio, tan solo correlacionan de forma estrecha con la HbA1C % y probablemente expresan lo mismo, la resistencia a la insulina.

14.5 Regresión de Cox

34

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Con objeto de conocer los factores predictivos independientes de mortalidad, hemos realizado con aquellas variables significativas en el análisis univariante, una regresión de Cox. Estas variables eran: HbA1C Máxima, Colesterol final, HDL final, Creatinina máxima y final, y edad.

Al tener dos variables (Creatinina máxima y final), que representan una misma variable de un paciente en dos momentos diferentes, optamos por dejar solamente la creatinina final, que podría expresar mejor la situación en el final de su vida o de su seguimiento.

Encontramos que tener una:

- HbA1C máxima por debajo del percentil 25 (Hazard Ratio (HR) 2,93 (1,31-6,51)),
- HDL final menor del percentil 25 (HR 2,66 (1,40-5,04)),
- Creatinina mayor de 1,01 mg/dl (mediana) (HR 2,39 (1,19-4,82))

Son variables independientes predictoras de mortalidad. Ni la edad ni el colesterol final alcanzan la significación.

Se ha visto que existen múltiples factores predictivos independientes de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 descritos en la literatura médica. La edad, el sexo y la duración de la diabetes, no alcanzaron significación estadística, pero si el control glucémico y las complicaciones diabéticas, en este caso la insuficiencia renal crónica, y de forma inversa la dislipemia.

Como hemos explicado previamente en nuestro estudio tenemos un resultado paradójico y persistente. Un control glucémico inadecuado es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2. Un metaanálisis de 28 estudios prospectivos encontró que la mortalidad por todas las causas fue un 16% mayor en pacientes con niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) elevados en comparación con aquellos con niveles normales. Sin embargo, una HbA1C % menor del percentil 25 es un factor de riesgo independiente de mortalidad en nuestro estudio y no una HbA1C elevada ^{(26) (27)}.

Complicaciones diabéticas, como la enfermedad renal crónica, es un factor de riesgo independientes de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2. Una creatinina elevada es un factor independiente de mortalidad. Dato muy conocido, de tal manera que solo un importante estudio de cohortes realizado en Reino Unido encontró que el riesgo de mortalidad aumentaba en un 53% en pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con aquellos sin estas complicaciones (Gregg et al., 2002) ⁽²⁸⁾.

Por último, hemos de señalar que la relación entre el HDL elevado y la reducción de la mortalidad en pacientes diabéticos ha quedado patente en nuestro estudio y ha sido

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

previamente comentado. No obstante, añadir la importancia de que es factor de mortalidad independiente y desplaza al colesterol total en la ecuación de regresión.

15. Conclusiones

1. La HbA1C % correlaciona de forma intensa y directa, tanto con los TG como con el cociente TG / HDL.
2. Las mujeres tienen cifras de colesterol total, LDL y HDL superiores a los hombres, pero no de TG.
3. Los hombres fallecen más en el seguimiento (30 %) que las mujeres (20 %) aunque solo hay tendencia estadística
4. Los diabéticos que fallecen tienen cifras superiores de HbA1C %, de creatinina y de albuminuria, y cifras inferiores de colesterol total y de HDL respecto a los que sobreviven.
5. Al analizar las curvas de supervivencia, la edad superior a 76 años, una HbA1C baja, inferior al P 25, un colesterol bajo, una HDL baja, una creatinina elevada y presencia de albuminuria, son factores pronósticos de mortalidad. Ni los TG ni el cociente TG /HDL tienen valor pronóstico de mortalidad.
6. Por último, los factores independientes, predictivos de mortalidad son: la HbA1C % máxima baja, menor del P 25, la HDL final menor del percentil 25 y una creatinina mayor de 1,01 mg/dl (mediana).

16. ¿Qué hemos aprendido durante este TFG?

La realización de nuestro Trabajo de Fin de Grado nos ha servido para ampliar nuestros conocimientos sobre una de las enfermedades crónicas más prevalentes tanto en nuestro medio como a nivel mundial: La diabetes mellitus tipo II.

Nos ha enseñado a trabajar en equipo, en conjunto con nuestro tutor, siendo supervisadas en todo momento.

Asimismo, hemos aprendido lo que conlleva realizar un trabajo de investigación, con la correspondiente realización de una buena base de datos extraída del SAP y plasmada en el programa SPSS, con su posterior análisis e interpretación.

Hemos indagado en la búsqueda bibliográfica, aprendiendo a realizar una adecuada selección de información extraída de numerosos portales médicos.

Centrándonos en los resultados de nuestro estudio, hemos corroborado la existencia de la paradoja epidemiología inversa del colesterol, así como el riesgo que conlleva,

36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

curiosamente, niveles muy bajos de HbA1c % en pacientes con DM II. Por otro lado, queda reflejado en nuestra investigación la importancia de niveles elevados de HDL como factor protector cardiovascular.

17. Bibliografía

1. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de diabetes de la FID, 10ª ed. Bruselas, Bélgica: 2021. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Babic N, Valjevac A, Zaciragic A, Avdagic N, Zukic S, Hasic S. The Triglyceride/HDL Ratio and Triglyceride Glucose Index as Predictors of Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus Type 2. Med Arch. 2019 Jun;73(3):163-168. doi: 10.5455/medarh.2019.73.163-168. PMID: 31404127; PMCID: PMC6643328.
3. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. J Atheroscler Thromb. 2018 Sep 1;25(9):771-782. doi: 10.5551/jat.RV17023. Epub 2018 Jul 12. PMID: 29998913; PMCID: PMC6143775 Hirano T. Pathophysiology.
4. Cardoso CR, Leite NC, Ferreira MT, Salles GF. Prognostic importance of baseline and serial glycosylated hemoglobin levels in high-risk patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. Acta Diabetol. 2015 Feb;52(1):21-9. doi: 10.1007/s00592-014-0592-0. Epub 2014 May 10. PMID: 24816865.
5. Quispe R, Martin SS, Jones SR. Triglycerides to high-density lipoprotein-cholesterol ratio, glycemic control and cardiovascular risk in obese patients with type 2 diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016 Apr;23(2):150-6. doi: 10.1097/MED.000000000000241. PMID: 26863278.
6. Salmeri E, Elbert A, Lavalle-Cobo A, Aranguren F, Sanabria H, Giorgi M, Forte E. Association between cardiovascular disease and kidney disease in a sample of real-world diabetes patients [Relación entre enfermedad cardiovascular y renal en una muestra de pacientes con diabetes del mundo real]. Arch Cardiol Mex. 2022 Apr 4;92(2):165-173. Spanish. doi: 10.24875/ACM.20000566. PMID: 34260578; PMCID: PMC9005173.
7. Ceriello, A., & Monnier, L. (2020). HbA1c: a call to action. Diabetes Care, 43(8), 1759-1760.
8. Rabi, D. M., McBrien, K. A., & Naugler, C. (2019). Differences in HbA1c

37

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

between men and women with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 156, 107829.

9. Pan, Y., Cui, Y., Fang, K., & Yang, L. (2017). Gender differences in lipid profiles and impact on the prevalence of metabolic syndrome in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Research*, 42(4), 280-287.
10. Peters, S. A. E., Huxley, R. R., Woodward, M., (2018). Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775.
11. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010; 375: 481–489. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61969-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3) PMID: 20110121
12. Yan, R. T., Yan, A. T., Tan, M., Huynh, T., Soghrati, K., Brunner, L. J., ... & Fitchett, D. H. (2019). Inverse relationship between lipid levels and 1-year mortality in diabetic patients with acute coronary syndromes: results from the Canadian ACS-2 Registry. *Diabetes Care*, 42(1), 138-147.
13. Xiong, J., Wang, D., Wang, J., & Wang, Y. (2017). High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of mortality in diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 131, 127-133.
14. Das Pradhan A, Glynn R, Fruchart JD, MacFadyen JG, Zaharris E, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022; 387:1923-1934.
15. Kooistra, H. A., Klok, F. A., Groenier, K. H., de Heide, L. J., de Vries, G. E., & Gans, R. O. (2019). High serum creatinine levels are associated with mortality in diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 148, 156-162.
16. Gregg, E. W., Cheng, Y. J., Srinivasan, M., Lin, J., Geiss, L. S., Albright, A. L., & Imperatore, G. (2014). 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. *The Lancet*, 384(9947), 933-944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60604-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60604-8)
17. Laakso, M., Lehto, S., & Penttilä, I. Risk factors for death in diabetic subjects aged 25-64 years: A 16-year follow-up. *Diabetes Care* 1998, 21(4), 536–540. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.4.536>
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al.

38

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405> PMID: 10938048

19. Currie et al. The association between glycemic control and mortality in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010; 53(9), 1678-1695.
20. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9):596-603. doi: 10.1016/j.numecd.2009.07.004. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19819121.
21. Li FR, Zhang XR, Zhong WF, Li ZH, Gao X, Kraus VB, et al. Glycated Hemoglobin and All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Adults With and Without Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104: 3345–3354. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02536> PMID: 30896760
22. Katakami N, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 3; 60:164-71.
23. Afzal N, et al. High-density lipoprotein cholesterol is associated with reduced risk of chronic kidney disease in type 2 diabetes: a nationwide observational study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1186-93.
24. Wu J, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and mortality in diabetic patients with chronic kidney disease: A prospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 142:231-237.
25. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-2081.
26. Zoungas, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Li, Q., Hirakawa, Y., ... & Perkovic, V. (2012). Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 367(14), 1310-1320.
27. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Defining the contribution of chronic kidney disease to all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/05/2023 19:25:07
María Candelaria Martín González UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/05/2023 19:26:16

Acta Diabetol 2018 ;55:603-612. doi: 10.1007/s00592-018-1133-z. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29574497.

28. Gregg, E. W., Sorlie, P., Paulose-Ram, R., Gu, Q., Eberhardt, M. S., Wolz, M., & Burt, V. (2002). Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 25(2), 218–224.

18. Anexos

Figura 1. Porcentaje de mujeres y hombres.

Figura 2. Mediana de edad y exitus

Figura 3. Correlación entre triglicéridos iniciales y HbA1c inicial

Figura 4. Correlación entre triglicéridos máximos y HbA1c máxima

Figura 5. Correlación entre colesterol total máximo y HbA1c máxima

Figura 6. Correlación entre creatinina máxima y HbA1c máxima

Figura 7. Correlación entre colesterol total final y HbA1c final

Figura 8. Correlación entre cociente triglicéridos/HDL y HbA1c final

Figura 9. Correlación entre colesterol total final y creatinina final

Figura 10. Mediana de la HbA1c máxima en vivos y muertos

Figura 11. Mediana del colesterol total final en vivos y muertos

Figura 12. Mediana del HDL final en vivos y muertos

Figura 13. Mediana de la creatinina final en vivos y muertos

Figura 14. Mediana de la creatinina máxima en vivos y muertos

Figura 15. Mediana de la albuminuria final en vivos y muertos

Figura 16. Supervivencia de los pacientes según su edad

Figura 17. Supervivencia de los pacientes según su HbA1c máxima en grupos por p25

Figura 18. Supervivencia de los pacientes según su HbA1c máxima por los grupos p10, p75 y >p75

Figura 19. Supervivencia de los pacientes según la mediana de la HbA1c final

Figura 20. Supervivencia de los pacientes según el HDL final

Figura 21. Supervivencia de los pacientes según creatinina máxima

Figura 22. Supervivencia de los pacientes según creatinina final

Figura 23. Supervivencia de los pacientes según albuminuria final

Tabla 1. Valores de las variables expresadas en mediana y RIC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

Tabla 2. Correlaciones de las variables iniciales

Tabla 3. Correlaciones de las variables máximas

Tabla 4. Correlaciones de las variables finales

Tabla 5. Comparación de grupos según HbA1c máxima por p10, p75 y >p75

Tabla 6. Comparación de grupos según el HDL final

Tabla 7. Comparación de grupos según creatinina máxima por p10, p75 y >p75

Tabla 8. Comparación de grupos según albuminuria final

Tabla 9. Regresión de Cox

19. Aprobación por parte del comité de ética

Este estudio de investigación fue aceptado para su realización por el CEim (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) del Hospital Universitario de Canarias con código CHUC_2023_28 con fecha de 15 de marzo de 2023.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

El estudio de investigación titulado: “**Hba1c y la relación triglicéridos / HDL colesterol como factores pronósticos en DM2**”, versión **2**; **15 de marzo de 2023**, con código **CHUC_2023_28**, del que son Investigadores Principales el Dr. ANTONIO MARTINEZ RIERA y la Dra. MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ, ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) en su sesión del **30/03/2023**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

Se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal, y dadas las características del estudio y de forma excepcional no se solicitará el Consentimiento Informado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emite dictamen **FAVORABLE** para la realización de este estudio en el Hospital Universitario de Canarias.

Secretario Técnico en funciones del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

En la dirección https://sede.gobiernodecanarias.org/sede/verifica_doc?codigo_nde=
puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de
documento electrónico siguiente:
0ugxXvniWmAxbtPIDwwQoFfHh8u7dNr8



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16

INFORMACIÓN ADICIONAL:

Es responsabilidad del investigador principal garantizar que todos los investigadores asociados con este proyecto conozcan las condiciones de aprobación y los documentos aprobados.

El uso de datos personales seudonimizados con fines de investigación en salud pública y biomédica requerirá una separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación para cumplir con la LOPDGDD 3/2018.

El Investigador Principal debe informar a la Secretaría del CEIm mediante una enmienda, informe anual de seguimiento o notificación, de:

- Cualquier cambio significativo en el proyecto y la razón de ese cambio, incluida una indicación de las implicaciones éticas (si las hubiera);
- Eventos adversos graves en los participantes y la acción tomada para abordar esos efectos;
- Cualquier otro evento imprevisto o inesperado, como desviaciones de protocolo;
- El cambio de Investigador Principal;
- Informe anual de seguimiento;
- La fecha de finalización del estudio;
- Informe final del estudio y/o publicación de resultados.

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
FERNANDO ALBERTO HIDALGO FIGUEROLA - FEA FARMACOLOGIA CLINICA	Fecha: 12/04/2023 - 09:42:03
En la dirección https://sede.gobiernodecanarias.org/sede/verifica_doc?codigo_nde= puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 0ugxXvniWmAxbtPIDwwQoFfHh8u7dNr8	 
El presente documento ha sido descargado el 12/04/2023 - 10:34:17	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <http://sede.ull.es/validacion>

Identificador del documento: 5430234 Código de verificación: ZnQq1RZq

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/05/2023 19:25:07

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/05/2023 19:26:16