

**FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, DERMATOLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

TESIS DOCTORAL

**“MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS  
PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EN LA ISLA DE EL HIERRO”**

*Ana María Torres Vega*

***DIRECTORES***

*Carlos Emilio González Reimers  
María Candelaria Martín González  
Juan Francisco Navarro González*

La Laguna, 2015



Dr. Carlos Emilio González Reimers, Catedrático de Patología General de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

Certifica:

Que Dña. Ana María Torres Vega ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral: “MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EN LA ISLA DE EL HIERRO”.

Revisado el trabajo estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado a su efecto.

Y para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado.

En La Laguna a 29 de octubre de 2015

Dra. María Candelaria Martín González, Doctor en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

Certifica:

Que Dña. Ana María Torres Vega ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral: “MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EN LA ISLA DE EL HIERRO”.

Revisado el trabajo estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado a su efecto.

Y para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado.

En La Laguna a 29 de octubre de 2015

Dr. Juan Francisco Navarro González, Doctor en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

Certifica:

Que Dña. Ana María Torres Vega ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral: “MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EN LA ISLA DE EL HIERRO”.

Revisado el trabajo estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado a su efecto.

Y para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado.

En La Laguna a 29 de octubre de 2015

“Si pudiéramos dar a cada individuo la cantidad exacta de alimento y de ejercicio, ni mucho ni poco, habríamos encontrado el camino más seguro para la salud”

*Hipócrates*

*Al Dr. Adnan Hawari, por su dedicación a la  
Medicina Interna en la isla de El Hierro durante más  
de treinta años.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Emilio González Reimers, por acoger esta tesis, por creer en ella, por impulsarla y hacer que fuera posible.

A la Dra. Candelaria Martín González, por estar a mi lado en todo momento apoyando, sugiriendo y potenciando esta tesis.

Al Dr. Juan Navarro González, por iniciarme en este largo camino.

Al Dr. Hawari, por haberme dado la oportunidad de trabajar en El Hierro y por sus enseñanzas.

A la Gerencia del Hospital Ntra. Sra. de los Reyes por permitirme realizar este estudio.

A Dunia González Padrón, responsable del Archivo de historias clínicas del Hospital Ntra. Sra. de los Reyes, por su dedicación y entrega en este trabajo.

A mis padres, José Antonio y Ana María, por ser referentes para mí en lo personal y en lo profesional.

A mi hermana Elena, por ayudarme a ser perseverante.

A mi novio Nelson, por su apoyo incondicional.

A Iván Ribot, por su ayuda en esta tesis.

A los herreños, por haberme hecho crecer como profesional y como persona.

A todos aquellos que con un pequeño gesto o una palabra de ánimo me han impulsado hacia la meta.

**A todos ellos...gracias.**



# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
1.- Contextualización del problema.....	2
2.- Definición de diabetes y clasificación .....	4
3.- Patogenia de la diabetes primaria.....	9
4.- Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2.....	12
5.- Síndrome metabólico.....	22
6.- Consecuencias de la hiperglucemia mantenida.....	23
7.- Factores genéticos relacionados con el desarrollo de complicaciones crónicas.....	28
8.- Expresión clínica.....	30
9.- Complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo2.....	31
8.1.- Retinopatía diabética.....	31
8.2.- Nefropatía diabética.....	33
8.3.- Neuropatía diabética.....	39
10.- Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus tipo2.....	41
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>45</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>47</b>
1.- Descripción de la muestra.....	47
2.- Parámetros analizados.....	48
3.- Análisis estadístico.....	51
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
1- Resultados en el momento de la inclusión.....	55
1.1. Descripción de la muestra.....	55
1.1.1. Hipertensión arterial.....	60
1.1.2. Obesidad.....	67
1.1.3. Síndrome metabólico.....	73
1.1.3. a) Relaciones de los parámetros definitorios de síndrome metabólico entre sí.....	73
1.1.4. Parámetros bioquímicos .....	74
1.1.5. Microalbuminuria.....	77
1.1.6. Retinopatía diabética.....	77
1.1.7. Relaciones entre parámetros relacionados con el riesgo vascular.....	79

2- Resultados a los 4 años de seguimiento.....	89
2.1. Descripción de la muestra a los 4 años .....	89
2.1.1. Hipertensión arterial.....	89
2.1.2. Obesidad.....	89
2.1.3. Parámetros bioquímicos.....	90
2.1.4. Microalbuminuria.....	91
2.1.3. Retinopatía diabética.....	91
2.2. Análisis de los cambios con respecto al momento de inclusión .....	92
2.2.1. Análisis por sexo.....	96
2.2.2. Análisis por edad.....	99
3- Resultados a los 8 años de seguimiento.....	101
3.1. Descripción de la muestra.....	101
3.1.1. Hipertensión arterial.....	101
3.1.2. Obesidad.....	101
3.1.3. Parámetros bioquímicos.....	102
3.1.4. Microalbuminuria.....	103
3.1.4. Retinopatía diabética.....	103
3.2. Análisis de los cambios con respecto al momento de inclusión .....	104
3.2.1. Análisis por sexo.....	107
3.2.2. Análisis por edad.....	112
3.2.3. Evolución de los parámetros a lo largo del estudio (análisis de medidas repetidas).....	114
4- A los 12 años de seguimiento.....	118
4.1. Descripción de la muestra.....	118
4.1.1. Hipertensión arterial.....	118
4.1.2. Obesidad.....	119
4.1.3. Parámetros bioquímicos.....	119
4.1.4. Microalbuminuria.....	120
4.1.5. Retinopatía diabética.....	121
4.2. Análisis de los cambios con respecto al momento de inclusión .....	121
4.2.1. Análisis por sexo.....	125
4.2.2. Análisis por edad.....	130
4.2.3. Evolución de los parámetros a lo largo del estudio (análisis de medidas repetidas).....	131
5- A los 16 años de seguimiento.....	136
6- A los 20 años de seguimiento.....	137

7- Consecuencias de la DM mal controlada: incidencia de enfermedades vasculares.....	138
8- Aparición de complicaciones durante el seguimiento.....	142
9- Análisis de mortalidad.....	153
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>160</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>179</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>183</b>

# ***INTRODUCCIÓN***

# INTRODUCCIÓN

## CONTEXTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus continúa su expansión de forma casi imparable. Así lo ponen de manifiesto múltiples estudios realizados en las últimas décadas, donde ha quedado reflejado un aumento de la prevalencia de la enfermedad (King et al., 1993; Amos et al., 1997; Wild et al., 2004; King et al., 2008). La Federación Internacional de la Diabetes estimó el número de diabéticos en el mundo para 2013 en 382 millones, quedando 175 millones sin diagnosticar (*International Diabetes Federation: Diabetes Atlas 2013*); las estimaciones para 2035 se sitúan en torno a 592 millones de personas (Forouhi et al., 2014). Vale la pena resaltar que en el año 1985 el número estimado de diabéticos en el mundo era de 30 millones (Smith et al., 2006). Este incremento podría tener un origen multifactorial: el crecimiento poblacional, el envejecimiento de la población, la urbanización y el desarrollo (Wild et al., 2004), los hábitos alimentarios (De Fronzo et al., 2009; Hu, 2011; Nagao et al., 2015), el aumento de la obesidad (Wild et al., 2004; Hu, 2011) y el sedentarismo (Wild et al., 2004). Profundizaremos posteriormente en la relación patogénica sedentarismo-obesidad-diabetes, epidemiológicamente tan evidente que ha conducido a que se haya acuñado el término *diabesidad*, supuesta entidad que puede ser considerada “la epidemia del siglo XXI” (Farag 2011; Chauhan, 2012; Kalra, 2013 ).

La diabetes confiere un incremento del riesgo de complicaciones, entre ellas las cardiovasculares (Stratton et al., 2000; Fonseca, 2009); exige un control exhaustivo y crónico por parte de la medicina ambulatoria y puede requerir hospitalizaciones en relación con sus complicaciones (Barranco et al., 2015; Saundankar, 2015). Por tanto, la diabetes es una de las enfermedades con mayor impacto socio sanitario (Goday et al., 2002). En ocasiones se disparan los gastos debido a la falta de prevención de dichas complicaciones (*International Diabetes*

*Federation: Diabetes Atlas 2003*).

Incluso con el control más exhaustivo y el tratamiento óptimamente aplicado, las complicaciones potenciales a largo plazo son una de las más importantes causas de morbimortalidad global, principalmente la cardiopatía isquémica y el ictus (Ceriello, 2008; Mauricio et al., 2010). El incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad en los diabéticos se traduce en una menor esperanza de vida (Franco et al., 2007).

España no es ajena a esta realidad, y mucho menos Canarias, que lidera la prevalencia de diabetes y morbimortalidad cardiovascular (Dominguez Coello, 1997; Cabrera de León et al., 2008; Bueno et al., 2008.). Se han llevado a cabo en el territorio español diferentes estudios de base poblacional con el fin de calcular la prevalencia de diabetes; en ellos se han podido objetivar resultados muy variables, oscilando éstos entre el 4.8 y el 18.7% (Morcillo, 1991; De Pablos-Velasco et al., 2001; Ruiz-Ramos et al., 2006; Cabrera de León et al., 2008). Recientemente, en el estudio Di@betes (Soriguer et al., 2012), se estimó una prevalencia de diabetes en el territorio español del 12%. El estudio “CDC de Canarias” (Cabrera de León et al., 2008) puso de manifiesto una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población canaria. En dicho estudio destacan una prevalencia de diabetes estandarizada por edad del 12.5%, un 85% de ellos diabéticos tipo 2, en el 90% de los cuales coexistía sobrepeso u obesidad. Fue el primer estudio en confirmar que la población adulta de las Islas Canarias padece la mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en España. Otros estudios realizados en población canaria han estimado la prevalencia de diabetes en un 12.4% (estudio de la población de Guía, De Pablos-Velasco et al., 2001) y en un 13.2% (estudio de la población de Telde, Boronat M et al., 2006). En una tesis doctoral previa realizada hace 24 años se observó que la prevalencia de diabetes en la isla de El Hierro era del  $5.24 \pm 0.69\%$  (Morcillo, 1991). Recientemente nuestro grupo, revisando las historias clínicas de los pacientes atendidos en el hospital de El Hierro por cualquier causa, encontró que la

prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en ese grupo poblacional era de un 15% (Martín-González et al., 2014), lo que sugiere un incremento progresivo de la prevalencia de esta enfermedad en los últimos años en dicha isla.

En conclusión, en la sociedad canaria actual parece existir condicionantes que generan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de síndrome metabólico, similar a la encontrada en Estados Unidos (Álvarez León et al., 2003). La asociación entre síndrome metabólico y diabetes es conocida; las graves consecuencias cardiovasculares asociadas a esta condición generan un problema de salud pública de primer orden debido a su alta prevalencia, su gran coste económico y el elevado número de muertes prematuras que ocasiona (Ruiz-Ramos et al., 2006). Por todo ello, queda plenamente justificada la realización de un estudio epidemiológico como el actual; pretendemos analizar las características de la población diabética de la isla de El Hierro, a fin de sugerir medidas que puedan modificar algunos de los factores involucrados en su patogenia y consecuencias clínicas.

## **DEFINICIÓN DE DIABETES Y CLASIFICACIÓN**

La diabetes mellitus es un síndrome clínico heterogéneo definido por el déficit absoluto o relativo de insulina y/o resistencia a la acción de la misma (*Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, 2014; Kharroubi et al., 2015), además de las consecuencias clínicas derivadas de esta alteración; se trata de la enfermedad metabólica más prevalente (Tallapragada et al., 2015). Constituye un conjunto de trastornos metabólicos que comparten la característica común de la hiperglucemia persistente o crónica (Tallapragada et al., 2015). El punto de corte de la glucemia basal empleado para definir a un paciente como diabético ha variado a lo largo del tiempo (Benzadón et al., 2014). Brevemente mencionaremos los criterios

empleados para ello; se basan fundamentalmente en la cifra a partir de la cual el riesgo de complicaciones propias de la diabetes aumenta. No vamos a discutir aquí la variación que este punto de corte ha sufrido a lo largo del tiempo; sólo mencionaremos que se considera diabético a un individuo cuya glucemia basal sea igual o superior a 126 mg/dL o cuya glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr de glucosa (SOG) sea igual o superior a 200 mg/dL (Kharroubi et al., 2015; *American Diabetes Association*, 2015); todas ellas repetidas en dos ocasiones excepto cuando existan síntomas inequívocos de diabetes, en cuyo caso una glucemia al azar de 200 mg/dL o superior es suficiente. Últimamente también se esgrime el criterio de los niveles de hemoglobina glicosilada para definir diabetes (HbA1c igual o mayor de 6,5%) (Sacks et al., 2011; Kharroubi et al., 2015; *American Diabetes Association*, 2015), cuya medición debe realizarse también en dos ocasiones.

Clásicamente la diabetes se divide en *primaria* y *secundaria*. La secundaria, mucho menos frecuente, puede obedecer a lesiones o destrucción del páncreas pancreáticas que incluyen los islotes de Langerhans; enfermedades endocrinas (exceso de hormonas contrainsulares); o fármacos que frenen la secreción de insulina y/o promuevan una resistencia a su acción.

La *diabetes primaria*, mucho más frecuente, incluye dos grandes entidades en cuya patogenia influyen factores diferentes:

1. **Diabetes mellitus tipo 1:** debida a la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas que conduce habitualmente a un déficit absoluto de insulina (Pihoker et al., 2005).
2. **Diabetes mellitus tipo 2:** entidad en la que se asocia una resistencia inicial a la acción de la insulina con hiperinsulinismo en fases tempranas y progresivo agotamiento del islote en fases tardías (DeFronzo et al., 1988; Abdul-Ghani et al., 2008).



Además pueden considerarse primarias las siguientes entidades:

a) La diabetes tipo MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), que se caracteriza por un deterioro de la secreción de insulina sin insulín-resistencia o con mínima resistencia a la insulina; obedece a defectos genéticos que alteran la función de la célula beta (Thomas et al., 2015). Se trata de un trastorno clínicamente heterogéneo caracterizado por diabetes no insulino dependiente, diagnóstico temprano (edad inferior a 25 años), transmisión autosómica dominante y ausencia de autoanticuerpos (Tattersall et al., 1975; Gat-Yablouslei et al., 2006). MODY es la forma más común de diabetes monogénica, lo que representa 2 a 5 por ciento de la diabetes (Gat-Yablouslei et al., 2006; McDonald et al., 2011).

Varias anomalías genéticas diferentes han sido identificadas y cada una conduce a un tipo diferente de enfermedad. Los subtipos de MODY se definen por las descripciones específicas de los defectos genéticos conocidos. Las mutaciones en el gen del factor nuclear 1-alfa de los hepatocitos (*HNF1A*) y de la glucoquinasa (*GCK*) son las más comúnmente identificadas; ocurren entre el 52 y el 65 por ciento y entre el 15 y el 32 por ciento de los casos de MODY, respectivamente (Fajans et al., 2001; Escudos et al., 2010). Las mutaciones genéticas en el factor-4-alfa nuclear (*HNF4A*) representan aproximadamente el 10 por ciento de los casos. Algunas personas tienen el defecto genético, pero no desarrollan la enfermedad (se desconoce la razón). Otros pacientes pueden tener el fenotipo MODY clásico, pero no tienen una mutación identificable en ninguno de los genes *MODY* (Naylor R et al., 2011). Las siguientes mutaciones han sido relacionadas con la diabetes tipo MODY:

- Las mutaciones en el factor-4-alfa nuclear (*HNF4A*) en el cromosoma 20 ocasionan MODY

1 (Yamagata et al., 1996; Tallapragada et al., 2015).

- Las mutaciones en el gen de la glucoquinasa (*GCK*) en el cromosoma 7 se han relacionado con MODY 2 (Froguel et al., 1993; Tallapragada et al., 2015).
- Mutaciones en el factor nuclear 1-alfa de los hepatocitos (*HNF1A*) provoca MODY 3 (Yamagata et al., 1996; Tallapragada et al., 2015).

Estas tres entidades constituyen las formas más frecuentes de diabetes tipo MODY con etiología genética conocida (Pihoker et al., 2013). Tipos menos frecuentes de MODY son los que se citan a continuación:

- MODY 4: mutaciones en el factor 1 promotor de la insulina (IPF-1/PDX-1). (Tallapragada et al., 2015).
- MODY 5: mutaciones en el factor nuclear del hepatocito 1-beta (HNF-1 $\beta$ ) (Horikawa et al., 1997; Bellanné-Chantelot et al., 2004; Hiesberger et al., 2004; Tallapragada et al., 2015).
- MODY 6: mutaciones en el gen del factor-1 de diferenciación neurogénica (*NeuroD1* o *BETA2*) (Malecki et al., 1999; Kristinsson et al., 2001; Tallapragada et al., 2015). *NeuroD1* normalmente funciona como regulador para el desarrollo de páncreas endocrino.
- Mutaciones en otros genes (de insulina, *INS*; *ABCC8*; *KCNJ11*, etc) también se asocian a diabetes tipo MODY (Naylor et al., 2011).

b) De forma parecida (es decir, por la probable presencia de una alteración genética vinculada a alteraciones fenotípicas) pueden considerarse también en este apartado síndromes genéticos que se suelen asociar a diabetes, destacando el síndrome de Down, el síndrome de Turner, la corea de

Huntington, el síndrome de Prader-Willi, las porfirias, la distrofia miotónica, la ataxia de Friedreich, el síndrome de Wolfram, el síndrome de Laurence-Moon-Bieldel o el síndrome de Klinefelter (Kharroubi et al., 2015), entre otros. Otro tipo de defectos genéticos radicados ahora en la acción de la insulina, como la insulino-resistencia tipo A o el síndrome de Rabson-Mendenhall, entre otros podrían clasificarse como primarios así como formas infrecuentes de diabetes como “el síndrome del hombre rígido” o la producida por anticuerpos anti-receptor de insulina en la que el mecanismo subyacente es el bloqueo de receptores por auto anticuerpos (evidentemente esta clasificación puede estar sujeta a interpretación más semántica que conceptual). Al igual que en el apartado anterior, estos síndromes están fuera del objetivo del presente trabajo.

Dentro de las *formas secundarias* se describen las siguientes:

- Enfermedades que afecten al páncreas exocrino como pancreatitis, alcoholismo crónico, tumores, hemocromatosis, fibrosis quística (Craig et al., 2009) o trauma (Kharroubi et al., 2015).
- Diabetes inducida por fármacos, como los antirretrovirales, los inmunosupresores o los corticoides, entre otros (Kharroubi et al., 2015).
- Endocrinopatías tales como el síndrome de Cushing, la acromegalia, el hipertiroidismo, tumores neuroendocrinos como el feocromocitoma o el glucagonoma también pueden inducir diabetes por liberación de hormonas contrainsulares (Kharroubi et al., 2015).
- Infecciones como el citomegalovirus o la rubeola congénita, por destrucción de las células del islote (Menser et al., 1978).

No queremos dejar de nombrar la diabetes gestacional, entidad repetidamente clasificada en la literatura muchas veces como primaria, otras como secundaria e incluso como una forma de

diabetes latente o prediabetes. El comportamiento biológico de la diabetes gestacional se asemeja más al concepto de intolerancia hidrocarbonada en el sentido de que un elevado porcentaje de las pacientes finalmente desarrollará una diabetes mellitus tipo 2 (Baz et al., 2015; Chamberlain et al., 2015).

## **PATOGENIA DE LA DIABETES PRIMARIA**

Aunque nuestro estudio incluye exclusivamente pacientes diabéticos tipo 2, creemos conveniente comentar de forma breve la patogenia de la diabetes tipo 1 por su frecuencia e importancia.

### **Diabetes mellitus tipo 1:**

La diabetes mellitus tipo 1 constituye el 5-10% de las formas primarias de diabetes (Daneman, 2006; Maahs et al., 2010). Es una condición donde ocurre la destrucción de las células beta del páncreas, ocasionando finalmente un déficit absoluto de insulina (Pihoker et al., 2005; Miura et al., 2008). Se identifican dos formas de diabetes tipo 1:

- **Tipo 1A (o autoinmune)**, consecuencia de una destrucción autoinmune de las células beta del islote pancreático (Devendra et al., 2004; Daneman, 2006) por mecanismos parcialmente conocidos. Esta destrucción llega a ser total, aunque durante los primeros meses tras el diagnóstico aún se identifica una proporción variable de células beta funcionantes, lo que se conoce como “*honeymoon period*” (Piñero-Piloña et al., 2001). Cuando se destruyen totalmente las células beta de los islotes es cuando aparece la cetoacidosis diabética, manifestación “estrella” de esta forma de diabetes. En la patogénesis de la diabetes tipo 1A se han implicado distintos mecanismos: la predisposición genética y, en concreto, varios

genotipos HLADR/DQ; genes como el CTLA-4 (IDDM12) o el insulín-VNTR (IDDM2), entre otros muchos (Daneman, 2006), que juegan un papel importante como reguladores de la respuesta inmune; la exposición a factores ambientales que desencadenen una alteración de la respuesta inmune, como determinados virus (entre los que se identifican el Coxsackie, enterovirus y el virus de la Rubeola) (Menser et al., 1978; Akatsuka et al., 2009; Tauriainen et al., 2011; Bergamin et al., 2015) o la exposición precoz a proteínas de la leche de vaca y nitrosoureas (Melnik et al., 2015), cereales o gluten (Cohn et al., 2014; Serena et al., 2015). En sujetos predispuestos se produce una activación anormal de los linfocitos T que da lugar a una inflamación de los islotes (denominada “insulitis”) y, paralelamente a una respuesta humoral mediada por linfocitos B con producción de anticuerpos específicos contra la insulina (IAA), anticuerpos anti-ácido glutámico decarboxilasa (GADA/GAA) y anticuerpos anti tirosina fosfatasa IA2 (IA-2AA). Esto ocasiona una pérdida progresiva de la secreción de insulina y, en última instancia la destrucción de la célula beta (Conget, 2002).

- **Tipo 1B o idiopática:** de causa no conocida; se sabe poco de su patogénesis. No se identifican marcadores propios de autoinmunidad y cursa con un déficit variable de insulina y episodios de cetoacidosis esporádicos. Combina características fenotípicas propias de la diabetes mellitus tipo 2 con un debut clínico más propio de diabetes mellitus tipo 1, presentándose con cetoacidosis. Tras este inicio brusco con hiperglucemias que precisan insulino terapia, la evolución clínica también se asemeja inicialmente a la de la diabetes tipo 2, pudiendo ser controlados durante varios años sólo con dieta y/o antidiabéticos orales (destaca un periodo *honeymoon* más largo). Sin embargo, en japoneses se han objetivado cursos fulminantes (Conget, 2002). Se trata de un tipo muy poco frecuente de diabetes, aunque se han descrito más casos en la literatura a medida que ha aumentado la prevalencia de obesidad. Es más frecuente en varones y en poblaciones asiáticas, hispana estadounidense y afroamericana (Conget, 2002). Su relación con la obesidad puede suscitar la duda de que

realmente se trate de formas de diabetes tipo 2 que aparecen en jóvenes obesos, ya que la obesidad es un fenómeno cuya prevalencia ha aumentado casi exponencialmente en los últimos años en todos los grupos de edad, incluyendo la infancia, etapa en la que, característicamente, suele debutar la diabetes tipo 1. Sin embargo, estudios recientes relacionan la obesidad infantil con el desarrollo de diabetes tipo 1 (Verbeeten et al., 2011) ya que en ambas entidades existe una respuesta inflamatoria marcada, que se magnifica en relación con la obesidad y es inversamente proporcional al control glucémico (Bastard et al., 2006; Esser et al., 2014). No obstante, otros estudios no avalan esta hipótesis (Cedillo et al., 2015).

Por otro lado, los diabéticos tipo 1 en ocasiones presentan elementos fisiopatológicos de la diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina y otras características de la diabetes tipo 2 pueden observarse en pacientes diabéticos tipo 1 y con sobrepeso, especialmente aquellos que además tienen historia familiar de diabetes tipo 2 (Purnell et al., 2003). La importancia de la obesidad en la patogenia de la diabetes tipo 2 será comentada a continuación.

Una forma especial de diabetes primaria por mecanismos autoinmunes es la denominada diabetes tipo LADA, que representa tan solo una pequeña parte de todos los casos de diabetes (Tuomi et al., 1993; Leslie et al., 2006; Naik et al., 2009). Estos pacientes no suelen requerir insulina en el momento del diagnóstico, pero llegan a precisarla meses o años más tarde. Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes en cuanto a títulos de anticuerpos, índice de masa corporal (IMC), y frecuencia de la progresión a la dependencia de la insulina (Maruyama et al., 2011).

Los pacientes con títulos elevados de anticuerpos GAD 65 con respecto a los que tienen títulos bajos presentan generalmente un índice de masa corporal (IMC) inferior, una secreción endógena de insulina también menor y una progresión más rápida hacia la dependencia de la insulina (Falorni et al., 2000; Maruyama et al., 2011). Por lo tanto, la presencia y títulos de altos de

anticuerpos anti-GAD (o ICA) pueden ayudar a identificar a pacientes etiquetados de diabéticos tipo 2, que son propensos a responder mal a la terapia oral hipoglucemiante, requieren insulina, y están en mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis (Tuomi et al., 1993; Niskanen et al., 1995; Falorni et al., 2000; Borg et al., 2001; Maruyama et al., 2011). Se están realizando estudios para determinar si el tratamiento precoz con insulina o el uso de la terapia inmunomoduladora pueden prevenir la progresión de la enfermedad (Leslie et al., 2006).

### **PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2:**

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la insulina y déficit variable en la secreción de insulina (DeFronzo et al., 1988; Cornell, 2015). Se trata de una enfermedad de origen multifactorial en la que se han implicado factores genéticos y ambientales (Leahy, 2004; Vimalaswaran et al., 2010; Cornell, 2015., Nagao et al., 2015).

Como se ha mencionado ya, la prevalencia de la diabetes tipo 2 ha aumentado alarmantemente en los últimos diez años (Engelgau et al., 2004), en gran medida vinculada a la obesidad y el sedentarismo (Sullivan et al., 2005). No obstante, se ha postulado que la influencia de dichos factores ambientales estarían en su mayoría ligados a una predisposición genética (Vimalaswaran et al., 2010). El peso de la predisposición genética y la importancia de la combinación de factores genéticos con los ambientales han sido sugeridos en diversos estudios (Kahn et al., 1994; Klein et al., 1996; Eriksson et al., 1989; Knowles et al., 2002). Las observaciones que apoyan una *influencia genética* en el desarrollo de la diabetes tipo 2 incluyen las siguientes:

- El 39% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen al menos un padre con la enfermedad

(Klein et al., 1996).

- Los familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 2 con frecuencia tienen problemas de metabolismo de la glucosa no oxidativa (indicativo de resistencia a la insulina) mucho antes de que desarrollan diabetes tipo 2 (Eriksson et al., 1989). Además, pueden presentar disfunción de las células beta, como se evidencia por la disminución en la insulina y la liberación de amilina en respuesta a la estimulación de glucosa (Knowles et al., 2002).
- La prevalencia de la diabetes tipo 2 varía notablemente entre grupos étnicos: es de dos a seis veces más frecuente en los afroamericanos, los nativos americanos, indios Pima y los hispanos en Estados Unidos que en los blancos (Carter et al., 1996; Harris et al., 1998).
- Se han indentificado además varios *loci* de susceptibilidad para la diabetes (*SLC30A8*, *FABP2*, *KCNJ1*, *HHEX/IDE*, *NOTCH 2*, *JAZF1*), que se encuentran en genes implicados en el desarrollo del páncreas y la síntesis de insulina (Sladek et al., 2007; Zeggini et al., 2008; Qiu et al., 2014). En casos de diabetes monogénicas se han localizado defectos genéticos en el ADN mitocondrial, aunque estos constituyen el menor número de casos (Leahy, 2004).

No obstante, incluso entre los grupos con mayor riesgo genético para la diabetes, los *factores ambientales* juegan un papel importante en el desarrollo de la diabetes. Por ejemplo, la prevalencia de la diabetes entre los indios Pima en México es menos de una quinta parte que entre los indios Pima de Estados Unidos (6,9 frente a 38 %) (Schulz et al., 2006).

Obesidad, sedentarismo y dieta son factores íntimamente ligados, pero que aisladamente pueden ejercer efectos directos sobre el metabolismo hidrocarbonado. La llegada de glucosa a la



célula beta del islote de Langerhans es el más potente estímulo para la secreción de insulina. Sin embargo, la secreción de esta hormona puede ser también inducida por las incretinas, péptido liberado por las células intestinales en respuesta a la ingesta, de muy corta vida media, capaces de ejercer un efecto directo sobre la secreción hormonal por parte del islote. Para que la secreción de insulina sea estimulada es necesario que un receptor de la glucosa, el GLUT-2, sea traslocado desde el citoplasma a la membrana celular. Parece que la llegada inicial de glucosa activa fuertemente este proceso de traslocación, de tal manera que optimiza la secreción de insulina. Este efecto de incrementar la expresión de GLUT-2 en la célula beta pancreática está claramente demostrado para las incretinas, explicando así el efecto estimulante de estos péptidos (Chen K. Et al., 2011). La unión de la glucosa al GLUT-2 conlleva un cambio conformacional en los canales iónicos del interior de la célula, con dos consecuencias principales: 1) la movilización de los gránulos de insulina y su liberación a la sangre y 2) la activación de factores de transcripción de genes involucrados en la síntesis de más insulina. El efecto final es la liberación de insulina por parte de estas células. Se ha postulado que el exceso de glucosa o de carbohidratos de absorción rápida pueden generar una respuesta excesiva de la insulina, que a largo plazo no está exenta de consecuencias negativas. Es clásica la observación de que una secreción excesiva termina por provocar el depósito de amiloide alrededor del islote pancreático comprometiendo así su función (Cao P. et al 2013). Esto se debe a que la amilina, principal componente del amiloide pancreático, es un péptido contenido en los gránulos de insulina y secretado por las células  $\beta$  pancreáticas al mismo tiempo que la hormona. El depósito de amiloide alrededor de la célula beta termina comprometiendo su función y provocando “resistencia” del islote a la acción de la glucosa (Gurlo et al., 2010), fenómeno que se ha denominado por algunos glico o glucotoxicidad (Durruty et al., 2001). Independientemente de esto, también la amilina tiene algunos efectos positivos sobre la evolución de la diabetes ya que juega un papel en el control de la ingesta, enlentece el vaciamiento gástrico y reduce la liberación postprandial de glucagón (Roth et al., 2009). Estos efectos

beneficiosos han justificado que incluso se hayan empleado análogos de la amilina para el tratamiento de la diabetes (Durruty et al., 2001).

Al efecto de la amilina hay que sumarle la producción local de renina-angiotensina en el islote pancreático. Se ha demostrado recientemente que este eje existe en la célula beta, que su activación es excesiva en pacientes diabéticos y que induce el depósito periinsular de tejido fibroso de manera similar a lo que ocurre en otros órganos como por ejemplo el corazón. El incremento de fibrosis probablemente obedezca a la activación del TGF- $\beta$ 1 (Zhang et al., 2013). Además, a la activación del eje renina-angiotensina se le atribuyen otros efectos deletéreos como apoptosis, lesión oxidante e inducción de la respuesta inflamatoria, todo lo cual ejerce un efecto inhibitorio de la función del islote (Moran et al., 1997; Cornell et al., 2015). Por lo tanto, la excesiva secreción de insulina conlleva a la larga un defectuoso funcionamiento del islote. De hecho, la primera fase de la diabetes tipo 2 o al menos de la inmensa mayoría de casos lo que se observa es un incremento de la secreción de insulina, que en parte puede contribuir a la obesidad que presentan estos pacientes.

El principal factor causante de la hiperinsulinemia no es probablemente la dieta excesiva en hidratos de carbono sino la resistencia periférica que se observa en el diabético tipo 2, especialmente en el diabético tipo 2 obeso, a la acción de la insulina. Esta resistencia hay que considerarla en tres órganos clave: tejido adiposo, tejido hepático y músculo.

En el tejido adiposo, el efecto habitual de la insulina consiste en inducir la síntesis de triglicéridos a partir de ácidos grasos libres y promover de esta forma su depósito como reserva energética. En situaciones de ayuno, cuando los niveles de insulina están bajos o cuando existe resistencia a la acción de la insulina lo que se activa es la vía contraria, es decir, la lipólisis con movilización de ácidos grasos hacia el hígado. Esto provoca la aparición de esteatosis hepática, una

consecuencia importante de las situaciones de resistencia insulínica.

En el músculo la insulina promueve la captación de glucosa y la activación de numerosos genes involucrados en la síntesis de enzimas responsables de la utilización de glucosa. De forma parecida a como ocurría en la célula beta, se observa la translocación de un receptor para la glucosa (GLUT-4) que permite la captación de glucosa por parte del hígado. La insulina activa también la cascada de las tirosin-quinazas, cuyo efecto último es promover la llegada al núcleo de factores de transcripción e inducir la síntesis de enzimas necesarios para la utilización de glucosa. Se ha visto que el exceso de ácidos grasos libres interfiere con la translocación del GLUT-4, lo cual genera resistencia insulínica a nivel del músculo e hiperglucemia postprandial. Este fenómeno es conocido como lipotoxicidad (Durruty et al., 2001). Por tanto, una concentración elevada de ácidos grasos libres es un factor de riesgo para diabetes tipo 2 (Paolisso et al., 1995; Boden et al., 1995). Evidentemente, al margen de la resistencia insulínica, las principales causas de aumento absoluto de la concentración de ácidos grasos libres son la obesidad y una dieta excesivamente rica en grasas, que como era de esperar, se ha asociado al desarrollo de diabetes (Thorens et al., 2006). Conviene señalar las consecuencias de esta hiperglucemia como estimulante continuado sobre el islote de Langerhans.

En el sedentarismo esta situación de resistencia del músculo a la acción de la insulina se ve agravada aún más. Se ha demostrado que la fibra muscular del atleta entrenado es capaz de consumir óptimamente la glucosa, perdiéndose esta capacidad si este atleta deja de entrenar, lo que obedece al cambio del fenotipo de la fibra muscular, que se vuelve más dependiente del consumo de ácidos grasos y deja de utilizar la glucosa de forma óptima (Katja et al., 2008; Aguirre-Urdaneta et al., 2012). Recordemos que existen varios tipos de fibras musculares con diversa capacidad funcional y distinto contenido mitocondrial. Las fibras tipo I cuentan con el contenido más alto de

mitocondrias y las tipo IIb con el contenido de mitocondrias más bajo. El entrenamiento de resistencia provoca un aumento de las mitocondrias y también una transformación en el tipo de fibras, pasando del tipo II b (el de menor contenido en mitocondrias) al tipo IIx, IIa y en ocasiones incluso al I (Pette et al., 2001). Estos cambios pueden ocurrir de forma independiente, de lo que se deduce que existen mecanismos de señalización diferentes para ambas respuestas adaptativas al ejercicio (Katja et al., 2008). La consecuencia final es que la actividad física aumenta la cinética de señalización insulínica, activa al AMPK; aumenta la maquinaria enzimática para el metabolismo de la glucosa (glucógeno sintetasa, aconitasa, citrato sintetasa o hexocinasa); aumenta la síntesis de mioglobina, aumenta el flujo sanguíneo y la densidad capilar e incrementa el tamaño de la fibra. La contracción muscular es capaz de traslocar mejor el transportador de glucosa (GLUT 4) hacia la superficie de la célula por una vía de señalización independiente de la de la insulina (Katja et al., 2008). Por otra parte, la actividad mitocondrial en el músculo esquelético se relaciona con su capacidad para oxidar los ácidos grasos, disminuyendo de esta manera la concentración total de ácidos grasos y mejorando así la resistencia a la insulina generada por la lipotoxicidad (Yu et al., 2002).

A esto hay que añadir que la actividad muscular continuada promueve la liberación de diversas citoquinas, genéricamente denominadas mioquinas; estas mioquinas poseen efectos multisistémicos, que incluyen la activación de la lipólisis por lo que, al aminorar la obesidad, mejoran también por esta vía la resistencia insulínica (Pierce et al., 2015; Pedersen, 2009; Wolsk et al., 2010; Pedersen, 2011). Probablemente la secreción de estas citoquinas justifique en parte los efectos beneficiosos ligados al ejercicio regular mantenido. En un estudio de cohorte prospectivo de 2.896 adultos con diabetes, los que caminaban durante al menos dos horas a la semana tenían tasas de mortalidad cardiovascular más bajas en comparación con los individuos inactivos (Gregg et al., 2003). En un estudio similar realizado en 3316 pacientes finlandeses con diabetes, la actividad

física realizada se asoció a una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total (Hu et al., 2004). Se ha observado en pacientes hipertensos efectos beneficiosos de la actividad física como la prevención o regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (Hedge et al., 2015). Más recientemente se ha identificado el efecto beneficioso de la actividad muscular sobre el Alzheimer, posiblemente relacionado con la liberación por parte del músculo de factores neurotróficos (Paillard et al., 2015).

Por lo tanto, una vida sedentaria con fibras musculares mal adaptadas al consumo de glucosa va a favorecer la hiperglucemia postprandial, lo que a su vez va a inducir mayor síntesis de insulina; esto provocará mayor obesidad. La obesidad conllevará un incremento en los ácidos grasos libres circulantes que agravan más la utilización de glucosa periférica, lo que induce a su vez la secreción de más insulina. Si recordamos que la secreción de insulina se acompaña de un aumento de la secreción de amiloide pancreático y de una mayor activación del sistema renina-angiotensina comprenderemos que a la larga el islote de Langerhans ya no va a ser capaz de secretar la insulina necesaria para subvenir las necesidades metabólicas. Se pasa por lo tanto de una situación de resistencia insulínica a una situación de agotamiento del islote (Conell et al., 2015), fenómeno ampliamente documentado en el diabético tipo 2 y que explica además por qué muchos de estos pacientes, si bien capaces de ser controlados inicialmente con antidiabéticos orales, terminan requiriendo insulina (Kahn, 2001). Este esquema fisiopatológico realza claramente el papel de la dieta, el ejercicio y el mantenimiento del índice de masa corporal en valores adecuados.

La llegada excesiva de ácidos grasos al hígado promueve el desarrollo de esteatosis. La esteatosis hepática interfiere con la capacidad de la insulina para inhibir la neoglucogénesis (Samuel et al., 2004; Berlanga et al., 2015). El mecanismo no es bien conocido pudiendo jugar un papel la alteración funcional que sufre el hepatocito cargado de grasa. En efecto, se conoce que un 50% del

incremento de tamaño de estos hepatocitos obedece a la acumulación de proteínas y agua (las primeras como expresión de la no secreción de apoproteínas y la segunda derivada del efecto oncótico que éstas ejercen). Este aumento de tamaño del hepatocito reduce el espacio sinusoidal, comprometiendo la nutrición celular (Brunt, 2001; Tiniakos, 2009). De hecho, el hepatocito en estas circunstancias es más sensible a la lesión oxidante.

A los efectos descritos de la obesidad sobre la secreción de insulina y utilización de glucosa se añade la capacidad del tejido adiposo de secretar citoquinas. Existen marcadas diferencias en el tipo de citoquinas producidas por parte del tejido adiposo de las distintas áreas del cuerpo. Tal vez la diferencia más conocida sea la existente entre la grasa abdominal (especialmente la omental) y la grasa subcutánea (especialmente en miembros inferiores). La primera se caracteriza por una producción notable de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) mientras que en la segunda domina la secreción de adiponectina. El exceso de TNF $\alpha$  y/o la deficiencia de adiponectina potencian la insulinoresistencia y alteran la secreción de insulina.

De esta manera vemos que se establecen varios circuitos de retroalimentación positiva que deterioran cada vez más el metabolismo hidrocarbonado de estos pacientes. A esto se suma el papel del tejido adiposo como órgano endocrino, secretor de diversas citoquinas, muchas de ellas con efectos directos sobre el metabolismo hidrocarbonado. Como se comentará más profundamente después, algunas de estas citoquinas (como el TNF $\alpha$ ) son potentes inductoras de la respuesta inflamatoria. La incidencia de diabetes tipo 2 se ha relacionado con un aumento en los niveles de marcadores de la inflamación, incluyendo la proteína C reactiva, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y recuento de leucocitos (Pradhan et al., 2001; Vozarova et al., 2002; Duncan et al., 2003). Eventualmente, la inflamación de bajo grado asociada a la obesidad origina una activación crónica del sistema inmune que puede

contribuir a la disfunción de la célula pancreática (Dunmore et al., 2013), inducir resistencia insulínica y desembocar en el desarrollo de diabetes (Bastard et al., 2006). Lo que está fuera de duda es que estas citoquinas derivadas del tejido adiposo (“adipoquinas”) ejercen varias acciones proinflamatorias y aterogénicas que contribuyen a las manifestaciones del denominado síndrome metadiabético (Mattu et al., 2013). Comentamos a continuación brevemente algunos de los efectos de las principales adipoquinas sobre el metabolismo en general:

- **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ )**: implicada en la inducción de resistencia a la insulina, con altos niveles circulantes en la obesidad. Además el TNF-alfa se ha asociado con entidades como la hipertensión arterial, las dislipemias, hepatitis alcohólica, infecciones y cáncer (Cottam et al, 2002). Los efectos directos del TNF $\alpha$  sobre las células del islote inhiben la secreción de insulina. Además, el TNF induce la expresión de amilina en la célula  $\beta$  contribuyendo la acumulación de amilina (como parte del amiloide) al agotamiento de islote como comentamos antes.
- **Interleucina 6 (IL-6)**: es una citoquina proinflamatoria, pero con un efecto dual en este sentido ya que tiende a controlar de forma positiva la inflamación. La IL-6 es secretada por diversos tipos celulares periféricos aparte de hígado y sistema inmune. El tejido adiposo es responsable de la síntesis del 30% de los niveles circulantes. Aunque predomina en la grasa visceral, su efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado es complejo y no bien conocido. Varios estudios avalan la relación de la IL-6 con la circunferencia de la cintura, el índice cintura/cadera y el IMC (Thorand et al., 2006) y los niveles descienden en personas obesas sometidas a dieta y ejercicio físico (Bruun et al., 2006). La presencia de diabetes tipo 2 en humanos se ha relacionado con polimorfismos en el promotor del gen de la IL-6 (Vozarova et al., 2003).

- **Leptina:** el tejido adiposo es fuente de producción de leptina, una hormona inhibitoria del apetito, que incrementa el gasto energético, conduciendo por ambas vías a la normalización del peso. La insulina estimula su producción, pero niveles elevados de leptina generan resistencia insulínica (Ceddia et al., 2002; Almanza-Pérez et al., 2008). El ayuno y la malnutrición se asocian a niveles disminuidos. En contraste, se ha encontrado relación entre citoquinas proinflamatorias y leptina, habiéndose encontrado niveles alterados en procesos inflamatorios crónicos como neoplasias (Howard et al., 2010; Drew, 2012; Alshaker et al., 2015; Strong et al., 2015). Tiene un potente efecto inhibitor sobre la secreción de insulina y, además, reduce la expresión del gen de la proinsulina.
- **Adiponectina:** mejora la sensibilidad de los tejidos a la insulina y se asocia un menor riesgo cardiovascular, por lo que se la considera como anti-diabética y anti-aterogénica. El incremento en la adiposidad está asociado con la disminución de la secreción de adiponectina (aparentemente debido a que el adipocito hipertrófico libera menos adiponectina), pero en cualquier caso la secreción de adiponectina es mayor en la grasa de raíz de miembros que en la grasa visceral. Tiene un efecto en cierto modo antagónico al TNF $\alpha$ . En relación con el metabolismo hidrocarbonado, el efecto neto de la adiponectina es preservar la masa de células  $\beta$ , incrementando la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis, mientras que los niveles descendidos de la hormona, característicos de la obesidad y la diabetes tipo 2, podrían contribuir a su reducción.

Otras adipoquinas como resistina, visfatina y apelina influyen también en el metabolismo hidrocarbonado, aunque su efecto es menos conocido y probablemente de menor importancia.

Por lo tanto, la progresiva acumulación de grasa que antes comentamos como consecuencia



precoz del hiperinsulinismo inicial de muchos diabéticos tipo 2, contribuye de manera activa a alterar aún más la homeostasis hidrocarbonada. Particularmente importante es la grasa visceral, generando el patrón de obesidad troncular tan característico del síndrome metabólico y dominante en la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio, aunque no tenemos de estos pacientes estudio pormenorizado de la distribución de la grasa en relación con los distintos compartimentos corporales.

## **SÍNDROME METABÓLICO**

Muchos estudios se han centrado en el papel de la inflamación como nexo de unión entre la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la aterosclerosis (Shoelson et al., 2006; Vandanmagsar et al., 2011). El síndrome metabólico se define por la asociación de obesidad troncular, diabetes mellitus, hipertensión y dislipemia (hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL colesterol). Puede considerarse una epidemia de nuestra época y aún cuando se define inicialmente como una conjunción de fenómenos relacionados sólo epidemiológicamente, existe un nexo fisiopatológico entre estas manifestaciones. Obesidad y diabetes están íntimamente vinculadas y especialmente la obesidad troncular se asocia más a resistencia insulínica en virtud de la acción de las citoquinas derivadas de la grasa visceral, citoquinas que además ejercen una potente acción proinflamatoria, lo que justifica que los pacientes afectados de síndrome metabólico tengan elevada la proteína C reactiva. La hiperinsulinemia derivada de la resistencia insulínica justifica la hipertensión arterial, ya que la insulina incrementa la reabsorción tubular de sodio. En un mismo sentido la formación de productos glicosilados interfiere con el metabolismo lipídico como se comentará más adelante.

Los criterios de obesidad troncular varían según los grupos de estudio europeos y americanos. Los primeros definen obesidad troncular si la circunferencia de perímetro abdominal

supera los 94 cm en el varón y 80 cm en la mujer mientras que las sociedades americanas definen la misma si el perímetro abdominal es mayor de 102 cm en el varón o 88 cm en la mujer (*Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, Adult Treatment Panel III*, 2001).

## **CONSECUENCIAS DE LA HIPERGLUCEMIA MANTENIDA**

Al no ser utilizada de forma correcta, la glucosa queda libre en sangre tendiendo a unirse de manera inespecífica a muy diversas estructuras. Quizá una de las más conocidas sea la hemoglobina, generándose de esta manera una forma glicosilada de la misma que puede determinarse de manera sencilla por métodos habituales de laboratorio. Nos referimos a la hemoglobina glicosilada (HbA1c), parámetro ampliamente disponible en nuestra muestra, cuyo valor clínico fue subrayado hace ya varias década (Stevens et al., 1977; Armbruster et al, 1987).

De manera paralela a su unión con la hemoglobina, la glucosa también se une a estructuras como el colágeno perivascular y a otras moléculas lipídicas y proteicas, generándose una serie de productos conocidas como productos de glicosilación avanzada (*advanced glycation end products, AGE*) (Nowotny et al., 2015). Cada vez se conoce mejor el papel de estos productos en la génesis de muchas de las manifestaciones del denominado síndrome metadiabético, al que sin duda contribuye también la desviación del metabolismo de la glucosa hacia vías no insulín-dependientes generando glicosaminoglicanos y azúcares complejos, cuyo efecto deletéreo sobre la “nutrición tisular” en el sentido amplio del término es obvio. Dentro de esta “desviación metabólica” puede incluirse también la generación de sorbitol, probablemente responsable de la catarata y tal vez involucrado en la génesis de la polineuropatía (Stavniichuk et al., 2012), ya que, al igual que los AGE, inducen la síntesis de radicales libres (*Reactive oxygen species, ROS*). Los AGE pueden ser circulantes o

unirse a estructuras fijas. Algunos productos de la glicación no enzimática son degradados mientras que otros revierten a los productos de partida. Sin embargo, los formados sobre el colágeno, el DNA y otras moléculas no son degradables y tienden a acumularse en vasos y tejidos permaneciendo allí incluso aunque se corrija el estado de hiperglucemia. En la patogenia de las complicaciones de la diabetes los AGE ejercen un papel central; por una parte, pueden experimentar reacciones de autooxidación y contribuir a la producción de ROS (Chilelly et al., 2013; Nowotny et al., 2015); por otra, inducen apoptosis (Rong et al., 2015). Además, forman enlaces covalentes con proteínas intracelulares, la membrana basal, el colágeno y otras proteínas modificando sus propiedades; pueden atraer a macrófagos circulantes –especialmente los AGE libres-, pero también enlentecer el movimiento del macrófago, es decir, oponerse a la quimiokinesis (fenómeno conocido como apoptaxis) (Goldin et al., 2006).

Ciertas células (como las células endoteliales, células musculares lisas y los monocitos) expresan receptores para los AGE que reciben el nombre de RAGE. Cuando se produce la unión AGE-RAGE se liberan citocinas (como IL-1 y TNF $\alpha$ ), moléculas de adhesión y anión superóxido (O $_2^-$ ). Se despierta además una actividad angiogénica mediada por VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), tal vez en respuesta a la hipoperfusión tisular derivada de la alteración de la membrana capilar (el HIF *-hypoxia-inducible factor-* es un potente estimulante de la secreción de VEGF). La activación de los factores de crecimiento vascular pueden jugar un papel relevante en algunas manifestaciones microangiopáticas como la retinopatía diabética, favoreciendo la neovascularización patológica de la retina (Glenn et al., 2009; Kandarakis et al., 2015).

A pesar de lo referido anteriormente, donde los AGE actúan mayoritariamente es a nivel de la matriz extracelular. Se produce una distorsión de la estructura molecular del colágeno tipo I (Monnier et al., 1984; Tanaka et al., 1988;). Determinadas moléculas (por ejemplo, LDL, IgG o albúmina) pueden quedar atrapadas por los AGE en el colágeno de las membranas basales

(Brownlee et al., 1983; Brownlee et al., 1985) acumulándose en el subendotelio y ocasionando el estrechamiento luminal característico de los diabéticos. Por otro lado, la formación de AGE en el colágeno de tipo IV de la membrana basal dificulta la asociación lateral de estas moléculas en una estructura tridimensional sutil y compleja y tiende a la reticulación de las fibras en forma anárquica, todo lo cual redundando en aumentos de permeabilidad (Tanaka et al., 1988; Haneda et al., 1991; Bailey et al., 1993).

La formación de AGE en la laminina (una proteína estructural dominante de la membrana extracelular), por una parte ocasiona trastornos en el autoensamblaje de la membrana basal glomerular (MBG) y por otra dificulta que otros de sus componentes principales (heparán sulfato-un proteoglicano-, colágeno tipo IV) se integren en dicha estructura (Haitoglou et al., 1992; Makino et al., 1995). Cabe resaltar que el heparán sulfato es molécula clave a la hora de aportar la carga negativa de la MBG, por lo que su deficiencia favorece el filtrado de proteínas plasmáticas con la consiguiente aparición de proteinuria (Striker et al., 1996) al alterarse el denominado “polianión glomerular”. La expresión de proteoglicanos está íntimamente relacionada con el HIF y por lo tanto con el VEGF y otros factores de crecimiento (Asplund et al., 2010) lo que puede explicar la acumulación de otros componentes de la matriz en la pared del vaso (Heyman et al., 2008) agravando la evolución de la nefropatía diabética. Los receptores de AGE también se han descrito en las células mesangiales glomerulares. Al ser activados, estos receptores estimulan la secreción del factor de crecimiento plaquetario que seguidamente media la producción de colágeno tipo IV, laminina y heparan sulfato (Skolnik et al., 1991; Doi et al., 1992; Makino et al., 1995). Estos cambios inducidos por AGE en la matriz extracelular de la microcirculación renal evolucionarían de forma paralela a los trastornos a nivel de la retina. Contribuye a todo ello el efecto de los AGE (dosis-dependiente) de inactivar la síntesis de óxido nítrico (NO). Las

alteraciones en la respuesta vasodilatadora al NO se correlacionan con el nivel de AGE acumulados en los vasos (Bucala et al., 1991; Darley-Usmar et al., 1995; Lloyd-Jones et al., 1996). Además de inactivar la síntesis de NO, los AGE, en último término, promueven la síntesis de endotelina, lo que todavía favorece más la isquemia y sus consecuencias bioquímicas, metabólicas y clínicas.

Como todos estos fenómenos se desarrollan de forma paralela, la importancia de la determinación de la HbA1c es muy grande ya que de alguna forma estima la intensidad de la lesión sistémica generada por la enfermedad, especialmente, como hemos comentado, las vasculares. Así, la hiperglucemia crónica, mediante múltiples vías, es pieza clave en el desarrollo de las complicaciones vasculares de la diabetes (Klein et al., 1995; Stratton et al., 2000; Zoungas et al., 2012).

Mencionaremos a continuación algunas de las consecuencias adicionales derivadas de la formación de AGE. La glicación o unión no enzimática de glucosa a algunas proteínas puede alterar su funcionalidad (LDL, HDL, amilina, fibrina, miosina, tubulina, mielina o colágeno). Por ejemplo, la glicación del colágeno de la membrana basal conlleva una mayor permeabilidad vascular (Basta et al., 2004) y facilita la inflamación a nivel de la pared vascular induciendo ateromatosis acelerada; la de la fibrina, la hace más resistente a la fibrinólisis y facilita también el desarrollo de arterioesclerosis (Lund et al., 2011); la agregación plaquetaria también se ve incrementada por los productos de la glicación avanzada (Ni, 2012), aunque paradójicamente el efecto de los inhibidores de proteínas como la GP IIb/IIIa, son más eficaces en los diabéticos que en los no diabéticos (Keating et al., 2004). El efecto de los productos de glicosilación avanzada sobre las células endoteliales y las células musculares lisas de la pared vascular altera también la función de las mismas y contribuye a incrementar la rigidez vascular (Simard et al., 2015). La glicosilación de la LDL la hace más susceptible a la oxidación con formación de lipohidroperóxidos y

malondialdehído e impide su correcta unión a receptores periféricos (Ott et al., 2014); la de HDL, la hace menos protectora, disminuyendo su actividad antioxidante. Todo esto favorece una vez más el desarrollo de aterosclerosis acelerada, una grave consecuencia de esta enfermedad. En la diabetes se observa también un incremento del depósito de hierro en la pared vascular acompañado de un aumento de ferritina, pero la ferritina también sufre glicosilación. La ferritina glicosilada pierde parte de su capacidad “quelante del hierro” facilitando el depósito de este metal, lo que genera lesión oxidante (Rowe et al., 2011).

Los receptores de AGE (receptores “scavenger” I y II; R-AGE, OST-48, AGE-R1, AGER2, AGE-R3) se han descrito en una gran variedad de células (Bierhaus et al., 1998; Thornalley et al., 1998). Se encuentran en células endoteliales, células mesangiales, monocitos, macrófagos, podocitos, pericitos, microglía y astrocitos (Schmidt et al., 1992; Imani et al., 1993; Schmidt et al., 1993; Schmidt et al., 1994; Yan et al., 1994; Vlassara et al., 1996). La unión de los AGE a sus receptores puede estimular la producción de citocinas (IL-1, TNF $\alpha$ ) y factor estimulante de colonias de granulocitos, incrementando la síntesis glomerular del colágeno tipo IV y la proliferación de macrófagos y células de músculo liso arterial (Bierhaus et al., 1998; Thornalley et al., 1998). La unión a receptores de AGE localizados en las células endoteliales puede favorecer la producción de radicales libres del oxígeno (ROS) y favorecen la formación de trombos en los sitios de acumulación extracelular de dichos AGE (Wautier et al., 1996).

Por lo tanto, a la microangiopatía diabética, fundamentalmente derivada de la formación de glucosaminoglicanos y de la formación de AGE sobre el colágeno o la laminina, se suman las lesiones macroangiopáticas, en las que los trastornos a nivel de la LDL juegan un papel estelar. La macroangiopatía diabética no es otra cosa que una arterioesclerosis acelerada, que afecta especialmente a circulación coronaria, cerebral y de miembros inferiores (Sharma et al., 2015).

## FACTORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES CRÓNICAS:

Cabe ahora reflexionar acerca del hecho de que no siempre un adecuado control metabólico se traduce en un menor número de complicaciones y viceversa, un control inadecuado no asegura las complicaciones. Con relación a la retinopatía diabética, en el estudio DCCT (DCCT 1993; DCCT, 1996; DCCT 1998) se objetivó que un 10% de los pacientes con el quintil más bajo de HbA1c desarrollaron retinopatía diabética y, sin embargo, un 43% de aquellos con el quintil más alto no la desarrollaron. En el caso de la macroangiopatía diabética los resultados son aún más dispares atribuyéndose esto a los factores de riesgo cardiovascular asociados además de a factores genéticos.

Se han identificado una serie de polimorfismos relacionados con las complicaciones micro y macrovasculares crónicas de la diabetes, como se expone a continuación:

### 1. Relacionados de forma exclusiva con las complicaciones y no con la génesis de la enfermedad:

1. Polimorfismos del gen de la aldosa-reductasa (AR), enzima que participa en la producción de sorbitol a partir de glucosa obteniendo NADPH. A la vía del poliol se le atribuye un papel relevante en la patogénesis de la microangiopatía diabética. Estos polimorfismos han sido relacionados con la susceptibilidad a desarrollar retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (Demaine, 2003). El polimorfismo AR rs759853 ha sido relacionado con la susceptibilidad a la nefropatía diabética (Cui et al., 2015), el C106T con la retinopatía diabética (Zhou et al., 2015)

2. Polimorfismos de genes de la familia paraoxonasa, glicoproteína calciodependiente

sintetizada en el hígado. Se encuentra unida a la molécula de HDL y previene la oxidación de LDL in vivo e in vitro mediante hidrólisis de los peróxidos lipídicos. Su gen es el PON-1, localizado en el cromosoma 7. Existen otros genes de la misma familia (PON-2 y PON-3), localizados en el mismo cromosoma. Polimorfismos de estos genes también se han relacionado con la enfermedad vascular, microangiopatía diabética (retinopatía y nefropatía) y macroangiopatía (Guxens et al., 2007; Quispe Herrera et al., 2011).

## 2. Genes relacionados con las complicaciones crónicas y la génesis de la diabetes tipo 2:

1. Polimorfismos del gen de la glucoquinasa. Se han identificado múltiples mutaciones en el gen de la glucoquinasa como base molecular de la diabetes monogénica y también polimorfismos que se asocian a incrementos en la glucemia plasmática en ayunas (Bahillo-Curieses et al., 2011). Se han relacionado con un aumento de la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular y/o alteración del metabolismo hidrocarbonado de forma independiente, incrementando el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y de diabetes gestacional (Fu et al., 2013; Li et al., 2013; Yang et al., 2014).

2. Polimorfismos del gen de la adiponectina, que como ya se ha nombrado, es antiaterogénica y sensibilizadora a la insulina. Una alteración genética a dicho nivel conllevaría mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y complicaciones micro y macroangiopáticas. (Narayana Swamy et al., 2015; Li et al., 2015).

Vale la pena resaltar que existen factores genéticos que condicionan un mayor riesgo aterogénico en el paciente diabético, por ejemplo, el polimorfismo DD del gen ECA, cuya asociación en ocasiones ha resultado controvertida (Coto et al., 2001; Hernández Ortega et al., 2002).



Por último, ha de tenerse siempre en cuenta que existe una gran variación en las frecuencias de expresión de los polimorfismos entre distintas poblaciones y zonas geográficas (Lozano Guzmán et al., 2010).

## **EXPRESIÓN CLÍNICA**

Todos estos mecanismos patogénicos, junto con la predisposición genética comentada, generan en último término la aparición de diversas alteraciones vasculares. Estas clásicamente se han clasificado en aquellas derivadas de la microangiopatía diabética (o también llamadas complicaciones microvasculares) y en aquellas que afectan más a los grandes vasos (también llamadas complicaciones macroangiopáticas), que no son otra cosa que las propias de una ateromatosis precoz y acelerada.

Las complicaciones cardiovasculares por ateromatosis son la primera causa de mortalidad de los pacientes diabéticos. Además, la diabetes es la primera causa de ceguera adquirida, insuficiencia renal terminal y de amputación no traumática de miembros inferiores. La enfermedad cardiovascular, en particular la cardiopatía isquémica, es una importante causa de morbilidad y mortalidad para los pacientes con diabetes mellitus (Grundy et al., 1999). De hecho, se ha observado que los diabéticos presentan una mayor prevalencia de enfermedad coronaria, un mayor grado de isquemia coronaria y son más propensos a sufrir un infarto agudo de miocardio e isquemia miocárdica silente (Medrano et al., 2006; Melidonis et al., 1999; Stein et al., 1995; Eckel et al., 2002).

La importancia de la asociación entre la diabetes y enfermedad cardiovascular ha quedado

reflejada en diversos estudios, por ejemplo, en el “Estudio del Corazón de Framingham” (Kannel et al., 1979), donde se observó que la presencia de diabetes duplicaba el riesgo ajustado por edad para las enfermedades cardiovasculares en los hombres y lo triplicaba en las mujeres.

## **COMPLICACIONES MICROVASCULARES DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2:**

### **RETINOPATÍA DIABÉTICA:**

El principal factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía diabética es el control metabólico de la diabetes. Por ejemplo, en el estudio UKPDS se objetivó una reducción del 25% en el riesgo de complicaciones microvasculares, incluyendo la necesidad terapia con láser (Chew et al., 2006). Sin embargo, a pesar de los claros beneficios del adecuado control glucémico, se ha observado empeoramiento de la retinopatía tras intensificar la terapia para un mejor control (en los primeros 3-12 meses tras el cambio de medicación). El por qué de este empeoramiento no ha sido dilucidado aún. Otros factores de riesgo asociados al desarrollo de retinopatía son la edad, la dislipemia, la genética, el tipo de diabetes, los años de evolución de la diabetes, la gestación o la hipertensión arterial (UKPDS 33, 1998; Klein et al., 2000; Zhang et al., 2001; Romer-Aroca et al., 2007).

En su análisis histológico se pueden observar microaneurismas (signo más precoz de retinopatía), pérdida de pericitos, acelularidad capilar, adelgazamiento de las membranas basales y neovascularización (Frank et al., 2001).

Desde el punto de vista clínico se clasifican en no proliferativas y proliferativas diferenciándose principalmente en la existencia de neovascularización en esta última.

Según refieren Malone et al (2001), aunque en el momento del diagnóstico de la DM tipo 1 la retinopatía podía estar presente sólo entre el 0 y el 3%, a los 5 años de evolución el 67,1% de los pacientes la padecían. En cuanto a la DM tipo 2, la prevalencia de RD es variable, puede oscilar entre el 6 y el 30%. En el estudio UKPDS, realizado en diabéticos tipo 2 recién diagnosticados, el 39% de los hombres y el 35% de las mujeres presentaban retinopatía diabética (Kohner et al., 1998). En el estudio de Wisconsin, al inicio del seguimiento de casi 3.000 pacientes con DM 1 y DM 2, se observó que la prevalencia de retinopatía diabética entre los de más de 15 años de evolución era del 98% (entre los diabéticos tipo 1), del 85% (en diabéticos tipo 2 tratados con insulina) y del 58% (en los tratados con antidiabéticos orales).

Diversos estudios han evaluado la incidencia de la RD, por ejemplo, en el estudio Wisconsin a los 10 años de seguimiento se observó que el 89% de los diabéticos tipo 1, el 79% de los diabéticos tipo 2 tratados con insulina y el 67% de los diabéticos no insulino dependientes la presentaban (Klein et al., 1996). El estudio UKPDS observó que el 22% de la población sin retinopatía diabética al inicio la desarrollaba a los 6 años de seguimiento (Stratton et al., 2001).

La prevalencia de retinopatía diabética en España ha sido documentada en diversos estudios (Gil Hernández et al., 2000; López et al., 2002; Santos-Bueso et al., 2002; Romero-Aroca et al., 2007; Santos-Bueso et al., 2007). Sin embargo, las diferencias en la metodología de estos estudios (series clínicas o estudios poblacionales) los hacen poco comparables. De ellos se desprende que la prevalencia de RD es netamente superior entre los diabéticos tipo 1 y que ha habido una disminución de la prevalencia de retinopatía diabética, permaneciendo estable la de la retinopatía diabética proliferativa (RDP) (Vila et al., 2009).

En un estudio transversal realizado en la población diabética de la isla de El Hierro en el año 2000, se objetivó una prevalencia del 21,6% (leve en un 14,2%, moderada en un 4,9%, severa en un 0,98% y proliferante en un 0,94%). Se incluyeron un total de 208 diabéticos siendo el 98% diabéticos tipo 2 (Gil Hernández et al., 2000).

Vale la pena resaltar que el riesgo relativo de padecer ceguera es veinte veces mayor entre la población con diabetes (Goday et al., 2002). No cabe duda de la gran importancia de la prevención de esta y otras complicaciones oculares de la diabetes, no sólo por el gasto económico que ocasionan sino por la repercusión negativa que genera en los pacientes (Huang et al., 2007).

### **NEFROPATÍA DIABÉTICA:**

La nefropatía diabética es una entidad frecuente y constituye la primera causa de enfermedad renal crónica en nuestro medio. En España se ha estimado que un 35% de los diabéticos tipo 2 presentan microalbuminuria, proteinuria o enfermedad renal crónica (ERC) (Martínez-Castelao et al., 2008).

La presencia de ERC se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, representando asimismo un factor que incrementa el riesgo de evolución hacia insuficiencia renal terminal. Los eventos cardiovasculares representan la principal causa de muerte en estos pacientes (Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud, 2012). En nuestro país, es la primera causa de inclusión en programas de tratamiento sustitutivo renal, que incluye hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal. Esta situación es especialmente relevante en Canarias, donde constituye la causa de necesidad de tratamiento renal sustitutivo en más del 45% de los pacientes, presentando DM tipo 2 de un 60 a un 90 % de estos pacientes. (Estrategia en Diabetes

del Sistema Nacional de Salud, 2012).

Desde el punto de vista patogénico se describen las siguientes alteraciones según la fase de la enfermedad:

1. **Fase de hiperfiltración/microalbuminuria:** en condiciones de hiperglicemia crónica, se reduce la contractilidad de la célula mesangial, debido a la depolimerización por glicosilación de las fibras de F-actina (Cortés et al., 2000). El consiguiente aumento del diámetro capilar se suma a la vasoconstricción (dependiente de angiotensina-II) de la arteriola eferente, resultando en hipertensión capilar intraglomerular, la cual no sólo explica la hiperfiltración sino que produce daño mecánico directo en el glomérulo y un aumento de la permeabilidad de la membrana basal (Fliser et al., 2005). En esta fase ya ha comenzado la acumulación de matriz mesangial y lámina densa (ambos compuestos de colágeno tipo IV). A pesar de esto, la permeabilidad capilar no sólo no disminuye sino que aumenta debido a la suma de la alta presión hidrostática ya mencionada, además del efecto de la glicosilación no enzimática del colágeno-IV (Schrijvers et al., 2004). Como resultado, aparece la microalbuminuria, el primer marcador clínico de la enfermedad. Hasta este momento, se considera que el daño glomerular es reversible, siempre y cuando se corrijan tanto la hiperglicemia como la hipertensión arterial (si estuviera presente).

2. **Fase de macroalbuminuria/insuficiencia renal:** si la hiperglucemia se mantuviese durante años, la célula mesangial expande su citoplasma mucho más de lo que cabría esperar sólo por la disminución en la contractilidad mencionada arriba. También la matriz mesangial y la lámina densa proliferan aún más. Estos cambios constituyen a nivel histológico la “expansión mesangial”, mientras que desde el punto de vista clínico se objetiva una elevación de la excreción urinaria de albúmina por encima de los 300 mg/24 h (macroalbuminuria), existiendo en muchos casos una

situación de síndrome nefrótico. La expansión mesangial es un dato histológico característico de la nefropatía diabética. En la célula mesangial, una parte significativa del metabolismo de la glucosa se desvía hacia la síntesis *de novo* de diacilglicerol (DG), que es un conocido activador de la proteína-kinasa C (PKC). En el núcleo de esta célula, la PKC (y las MAP-quinasas activadas por ésta) estimulan la expresión de los genes de proteínas de matriz mesangial y también de TGF- $\beta$ . Lo primero contribuye a la acumulación de matriz mesangial, mientras que el TGF- $\beta$  activa dos proteínas reguladoras (p21 y p27) que “detienen” el ciclo reproductivo de la célula mesangial en la transición G1/S. Se bloquea así la síntesis de ADN, y la célula mesangial duplica una y otra vez su volumen citoplasmático, en preparación para una mitosis que nunca ocurre (Mason et al., 2003; Wolf et al., 2003; Griffin et al., 2004). Así entonces, esta hipertrofia celular se suma a la acumulación de matriz mesangial, resultando en la “expansión mesangial” que, si no es detenida a tiempo, termina estrangulando los capilares glomerulares y llevando a la insuficiencia renal.

Por otro lado, Mogensen et al (1983, 2002), en el contexto de la DM tipo 1, estratificaron la progresión de la nefropatía diabética en 5 estadios, que posteriormente fueron extrapolados a la DM tipo 2. Estos estadios definen la progresión de la enfermedad, aunque en el contexto de la DM tipo 2 suelen ser más difíciles de reconocer, ya que el momento del diagnóstico no suele coincidir con el del inicio de la enfermedad. Estos estadios son los siguientes:

#### 1. **Estadio I:** Hipertrofia renal – Hiperfiltración.

En un importante porcentaje de los pacientes es posible observar, tras una corta evolución de la enfermedad, y en algunos casos incluso ya desde el mismo momento del diagnóstico, un aumento del filtrado glomerular y del tamaño renal. Este aumento del filtrado glomerular ha sido demostrado como un predictor independiente del desarrollo futuro de micro- y macroalbuminuria.

Un elemento determinante de esta situación de hiperfiltración es el aumento del flujo plasmático renal. Diversos factores participan de esta situación, como la hiperglucemia per se, factores hormonales que de forma directa o indirecta inducen vasodilatación renal, cuerpos cetónicos o factores dietéticos (como la elevada ingesta proteica), entre otros.

## **2. Estadio II:** Lesión renal sin signos clínicos.

En los 2-3 años siguientes se observa, desde el punto de vista histológico, un aumento del grosor de la membrana basal glomerular y un incremento del volumen mesangial. En los casos de DM tipo 2, algunos autores señalan la presencia de diversos patrones histológicos, desde la práctica ausencia de alteraciones hasta las lesiones típicas de glomerulopatía diabética, pasando por lesiones de predominio vascular con cambios tubulointersticiales mínimos, lesiones inespecíficas asociadas a la edad, lesiones de glomeruloesclerosis incipiente, o ligera esclerosis mesangial y arteriopatía hialina

Clínicamente, la excreción urinaria de albúmina es normal, aunque puede haber microalbuminuria intermitente en respuesta al ejercicio o en fases de mal control glucémico, alteración que se normaliza con un control metabólico adecuado. Algunos pacientes presentan hiperfiltración mantenida, habiéndose descrito que un 50% de éstos desarrollarán nefropatía diabética (ND).

## **3. Estadio III:** Nefropatía diabética incipiente.

En este estadio, los cambios morfológicos específicos, la hipertrofia renal y la hiperfiltración glomerular se observan en la mayoría de los pacientes, aunque en esta etapa puede observarse una

reducción de la filtración glomerular a valores normales. El hecho determinante y característico de esta fase es la aparición del primer signo clínico de la ND: la aparición de microalbuminuria. Este hecho ya implica la presencia de ND, aunque en fase incipiente.

En la diabetes tipo 1 esta fase se desarrolla habitualmente después de 5 a 10 años de diagnóstico de la diabetes, mientras que en la diabetes tipo 2 la microalbuminuria puede estar presente en cualquier momento, incluso desde el establecimiento del diagnóstico de la enfermedad. Se ha estimado que la tasa anual de aparición de microalbuminuria es de un 2-3%, algo más elevada en los pacientes de raza negra, con una incidencia acumulativa de un 50% en la evolución de la enfermedad. No se constatan reducciones anormales en el filtrado glomerular, pero suele iniciarse la elevación de la tensión arterial. En los casos de diabetes tipo 2 es relativamente frecuente la presencia de hipertensión arterial establecida, que puede preceder a la aparición de microalbuminuria.

#### 4. **Estadio IV:** Nefropatía diabética establecida.

En esta fase se establece la nefropatía clínica. Se define por la presencia de proteinuria (excreción urinaria de proteínas superior a 500 mg/24h) o albuminuria superior a 300 mg/día o cociente albúmina/creatinina urinaria mayor de 300 mg/g), que puede alcanzar el rango nefrótico.

Aproximadamente el 75% de los enfermos presentan hipertensión arterial y existe retinopatía en grado variable. En esta fase se inicia el descenso del filtrado glomerular. La hipertensión arterial es uno de los factores más importantes de progresión del daño renal, correlacionándose positivamente con la disminución de la filtración glomerular. La hipertensión acelera el daño renal por disminución en la efectividad del mecanismo de autorregulación



intrarrenal, lo que provoca que la presión sistémica se transmita al capilar glomerular y acentúe la elevación de la presión intraglomerular. La pérdida de filtrado glomerular se ha estimado en aproximadamente 1 ml/min/mes en la evolución espontánea de esta complicación.

De forma global, se estima que aproximadamente entre un tercio y la mitad de los pacientes con microalbuminuria progresarán a esta fase de nefropatía establecida. Sin embargo, se han constatado diferencias entre ambos tipos de diabetes. Así, se ha estimado que aproximadamente un 20% de los pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria desarrollarán proteinuria, mientras que este porcentaje llega hasta el 80% en los casos de diabetes tipo 1.

#### **5. Estadio V: Insuficiencia renal terminal.**

Tras un tiempo variable de proteinuria persistente, y aproximadamente entre 15-30 años después del diagnóstico de la diabetes, la evolución de la enfermedad alcanza la situación de insuficiencia renal establecida. Hay elevación de la tensión arterial de forma prácticamente constante, la retinopatía está presente en la mayor parte de los casos, y la afectación cardiovascular es muy frecuente. El deterioro progresivo de la función renal determinará la aparición de sintomatología urémica y llevará a una situación de necesidad de tratamiento renal sustitutivo.

La historia natural de la nefropatía diabética basada en el estadiaje de Mogensen ha sido cuestionada tanto en DM tipo 1 como en tipo 2, basado fundamentalmente en la existencia de un número significativo de pacientes que desarrollan insuficiencia renal sin la aparición previa de microalbuminuria o proteinuria (Molitch, 2006).

Por otro lado, Mogensen et al. demostraron que la microalbuminuria posee un elevado poder predictivo de progresión de la lesión renal en DM tipo 1 y también en DM tipo 2, además de ser un

buen predictor de riesgo cardiovascular.

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo y evolución de la nefropatía diabética destacan los siguientes: tipo de diabetes, tiempo de evolución, HTA, dislipemia, tabaquismo y genética. No obstante, el más importante en las fases iniciales de la enfermedad es el control glucémico (Krolewski, 1995; Bakman, 2001). En fases posteriores, además de la glucemia, se incluyen otros factores como la dislipemia, el hábito tabáquico o la hipertensión arterial, siendo este último el factor modificable más determinante. Merece la pena mencionar que existen factores genéticos protectores, en probable relación con polimorfismos genéticos, de forma que pasados 20 años libres de enfermedad renal el riesgo de padecerla es <1% anual (Krolewski, 1987).

### **NEUROPATÍA DIABÉTICA:**

La neuropatía diabética constituye la complicación más frecuente de la diabetes, elevada morbi-mortalidad y gasto económico (Vinik et al., 1995; Holzer et al., 1998; Vinik et al., 2003). Es la causa más frecuente de neuropatía en los países desarrollados y juega un papel en la evolución silente (por lesión sensitiva) de las lesiones micro y macroangiopáticas que en última instancia conducen al 50-75% de las amputaciones no traumáticas (Holzer et al., 1998; Caputo et al., 1994). En nuestro medio la prevalencia de polineuropatía periférica no es bien conocida dada la gran diversidad de criterios diagnósticos utilizados y métodos utilizados en la selección de pacientes. Oscila entre el 23 y el 49,5% (Cabezas-Cerrato et al., 1998; del Burgo Fernández et al., 2007). Según el documento de “Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud” de 2012, en España se cifra la prevalencia de polineuropatía diabética en un 22,7 % de la población con DM con 10 años o más de evolución de la enfermedad, afectando hasta 50% de los pacientes al cabo de 25 años

de evolución (Sima, 2003). Clínicamente se manifiesta en forma de alteración sensitiva o motora, pudiendo llegar en casos extremos a provocar anestesia total o tetraparesia severa. Además, puede provocar mononeuritis (especialmente de pares craneales), afectación de plexos o afectación de raíces, con hiperproteinorraquia. Más grave aún, la afectación autonómica engloba al tracto digestivo, a la vejiga urinaria, a la erección, y a la adaptación al ortostatismo, habiéndose descrito la muerte súbita por afectación autonómica en estos pacientes (Marchant et al., 1993; Balcioglu et al., 2015).

Desde el punto de vista patogénico, la hiperglucemia se relaciona con la glicosilación de proteínas y la activación de la enzima aldosa reductasa. Muy precozmente en la evolución de la diabetes, la activación de la aldosa reductasa produce sorbitol, favoreciendo esto la hiperosmolaridad y el edema. Además, aumenta el NADP<sup>+</sup> a expensas del NADPH, paralizando la regeneración del glutatión, lo que impide la neutralización de los radicales oxidantes (ROS) y nitrosilantes (NOS), produciendo daño oxidante. Por otro lado, la mayor oferta de NADH desvía el metabolismo glucídico hacia diacilglicerol (DAG), activador de la proteína-kinasa-C (PKC), la que a su vez induce la producción de los mediadores TGF- $\beta$ 1 y NF- $\kappa$  $\beta$  (Bastías et al., 2006) estimulantes ambos de la inflamación y la fibrosis. En este contexto ya es posible objetivar una disminución en la velocidad de conducción nerviosa. También el edema puede comprimir los nervios que atraviesan canales óseos inextensibles (por ejemplo, pares craneales), lo cual puede ocurrir poco tiempo después del diagnóstico de diabetes, siendo en este momento reversible. Posteriormente, la glicosilación de las proteínas de la mielina (que favorece su fagocitación por los macrófagos) (Olmos et al., 2012), así como la obstrucción de vasa nervorum (arteriolasclerosis y engrosamiento de membrana basal) producen la desmielinización segmentaria. Por último la glicosilación de la tubulina implicará un daño severo del transporte axonal ocurriendo de forma preferente en las fibras más largas (lo que explica la mayor severidad distal de la neuropatía diabética).

Aunque se atribuye a la hiperglucemia crónica un papel protagonista en la patogenia de la neuropatía diabética, no hay que olvidar otros posibles factores implicados como la hipertensión arterial, tóxicos como el alcohol o el tabaco, déficit de vitamina B12 o la insuficiencia renal (Olmos et al., 2012).

Ante la grave afectación de la calidad de vida, la elevada morbilidad y mortalidad que ocasionan este tipo de complicaciones, es prioritario un adecuado control metabólico de la diabetes de forma precoz (Olmos et al., 2012).

### **COMPLICACIONES MACROVASCULARES DE LA DIABETES:**

La macroangiopatía diabética hace referencia a la enfermedad cardiovascular (ECV) que incluye las siguientes entidades patológicas: insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral y la enfermedad vascular periférica (Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud, 2012).

La ECV es la principal causa de morbimortalidad en los individuos con diabetes, considerándose a los diabéticos tipo 2 pacientes de elevado riesgo cardiovascular. Los adultos con DM presentan un riesgo de ECV de dos a cuatro veces superior al de los que no tienen diabetes (Eckel et al., 2006). En España, la ECV es causa de muerte en al menos la mitad de los diabéticos tipo 2 (Esmatjes et al., 1998; Morrish et al., 2001), aunque en otros estudios este porcentaje alcanza hasta un 75-80 % (Godoy et al., 2002).

En algunos estudios se ha llegado a equiparar el riesgo de infarto en diabéticos al de

pacientes con reinfarto (Schramm et al., 2008). Sin embargo, este riesgo es inferior al de aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica (Mooradian, 2003). Un metaanálisis (Bulugahapitiya et al., 2009) demostró que pacientes con DM sin infarto agudo de miocardio (IAM) tienen un riesgo un 43 % menor de desarrollar eventos cardiovasculares respecto a pacientes no diabéticos con IAM previo. En España el estudio REGICOR-GEDAPS corroboró que el diabético tipo 2 tiene menos riesgo de desarrollar a largo plazo enfermedad coronaria que el paciente que ya ha padecido un IAM (Cano et al., 2010).

Ante eventos cardiovasculares, los diabéticos tienen peor pronóstico: con mayor frecuencia presentan enfermedad arterial de múltiples vasos con afectación difusa y extensa (Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud, 2012).

En España, diversos estudios muestran una incidencia acumulada de ECV (angina, infarto de miocardio mortal o no mortal) en pacientes con diabetes a 10 años entre un 14,7% y un 17% (Cañón-Barroso et al., 2006; Jimeno-Mollet et al., 2005). Otros estudios han presentado estimaciones brutas de la prevalencia de las complicaciones macrovasculares en España: enfermedad arterial periférica (5,6 % - 24,5%) y las del ictus entre el 3,3% y el 11,8% (Arroyo et al., 2005; de la Calle et al., 2003; Esmatjes et al., 2004; Hernández et al., 1991; Lahoz-Rallo et al., 2007; Lara-Surinach et al., 1996; Mur-Martí et al., 1995; Zorrilla-Torras et al., 1997).

Por otro lado, la insuficiencia cardíaca constituye un problema sanitario de primer orden en España: es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y representan el 3% de todos los ingresos hospitalarios y el 2.5% del coste sanitario (Sayago-Silva et al 2013). Su prevalencia en nuestro país ha sido estimada en el 5%, aunque con datos no del todo fiables a causa de las limitaciones metodológicas en los estudios realizados (Sayago-Silva et al 2013).

Diferentes estudios prospectivos y metaanálisis (UKPDS 33, 1998; UKPDS 34, 1998; Stratton et al, 2000; Selvin et al., 2004; Ray et al., 2009; Turnbull et al., 2009; Montori et al., 2009; Ma et al., Mannucci et al., 2009) corroboran la tendencia a reducir las complicaciones macrovasculares en función del descenso de la HbA1c. No obstante, la asociación entre un control glucémico estricto y la aparición de enfermedad no es tan clara como la observada con relación a las complicaciones microvasculares.

El UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) es el ensayo clínico con más largo tiempo de seguimiento (22 años) realizado en una cohorte de pacientes diabéticos tipo 2 (UKPDS 13, 1995; UKPDS 33, 1998). En él se objetivó un efecto beneficioso del control de la glucemia sobre la enfermedad microvascular. Sin embargo, su papel en la reducción del riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 no se estableció en dicho estudio (ni tampoco ha sido claramente establecida hasta el momento).

Hasta la fecha, diversos estudios realizados no han demostrado una reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes con control estricto de sus glucemias (Abraira et al., 1995; Ohkubo, Y., et al., 1995). Sin embargo, algunas publicaciones (ACCORD) plantean que un control muy estricto de la HbA1c puede aumentar la mortalidad cardiovascular en aquellos con diabetes de larga duración (Holman et al., 2008). El mayor beneficio se obtiene con la intervención multifactorial (sobre hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y obesidad) y no solo con el control glucémico (Gaede et al., 2008; Klein et al., 1996).

# **OBJETIVOS**

## OBJETIVOS

Hemos visto que la diabetes mellitus es una enfermedad de enorme impacto social por su elevada prevalencia y la gran morbimortalidad asociada a sus complicaciones. También hemos resaltado que alguno de los factores que predisponen a la aparición de esta enfermedad y desde luego modulan su desarrollo, como obesidad, dieta y sedentarismo pueden ser modificables; y también hemos comentado que existen factores genéticos que pueden aumentar la expresión de estas complicaciones e incluso justificar o explicar las variaciones de prevalencia de esta enfermedad en distintas poblaciones. Por lo tanto, hemos planteado el presente trabajo con los siguientes objetivos:

1. Analizar las características clínicas y demográficas de la población diabética de la isla de El Hierro.
2. Analizar la relación entre hipertensión, obesidad, sedentarismo y niveles de hemoglobina glicosilada con la aparición incidental de manifestaciones macro y microvasculares de la diabetes a lo largo del tiempo.
3. Analizar la mortalidad de este colectivo de pacientes y los factores relacionados con la misma.



# ***MATERIAL Y MÉTODOS***

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1.- Descripción de la muestra**

Hemos incluido 300 pacientes diabéticos tipo 2 pertenecientes al área de salud de la isla de El Hierro. Dicha cohorte de pacientes fue seguida en las consultas externas de Medicina Interna del hospital de El Hierro (Hospital Insular Ntra. Sra. De Los Reyes), el único hospital de la isla con una población de referencia de 10.675 personas (ISTAC, censo de 2014). De ellos 8.780 habitantes tienen una edad superior a los 20 años y 988 son diabéticos.

Fueron incluidos todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que hubieran sido derivados a dichas consultas (las únicas de Medicina Interna que existen en toda la isla), independientemente de cuál fuese el motivo de derivación. El periodo de inclusión fue desde el año 1982 hasta 2010, y el seguimiento se mantuvo hasta la defunción del paciente o hasta diciembre de 2014. Por tanto, el periodo de seguimiento fue variable, ya que todos los pacientes de la cohorte no comenzaron a ser seguidos en el mismo año (se fueron agregando desde 1.982 hasta 2.010).

Se excluyeron del estudio los pacientes diabéticos tipo 1, los sujetos menores de 18 años y aquellos que tuvieran nefropatía conocida no diabética.

Los pacientes fueron seguidos de forma ambulatoria periódicamente (periodo variable entre 4 meses y un año) durante el tiempo referido anteriormente. Se recogieron

los siguientes datos:

▪ **Parámetros clínicos:**

- Edad
- Sexo
- Tiempo de evolución conocido de la diabetes
- Tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD) registradas en consulta
- Peso en kilogramos
- Talla en metros
- Índice de masa corporal (IMC) definido como peso (Kg)/talla (m)<sup>2</sup>
- Perímetro abdominal (PA) en centímetros
- Se clasificó a los pacientes según su hábito tabáquico en fumadores activos, ex fumadores (cuando llevaran un año o más sin fumar) y no fumadores. Según su hábito enólico se clasifican en base a su consumo de alcohol diario (gr/d) como consumidores leves (< 40 gr/d), moderados (40-80 gr/d) o severos (> 80 gr/d).
- Antecedentes de familiar de primer grado (padres o hermanos) diabéticos, con enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, ictus, enfer-

medad arterial periférica) a edades precoces (< 55 años en varones, < 65 años en mujeres).

▪ **Parámetros bioquímicos séricos:**

- Glucemia basal en ayunas (mg/dl)
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) en porcentaje (%)
- Colesterol total (CT) en mg/dl
- Triglicéridos (TG) en mg/dl
- Colesterol de baja densidad (LDL) en mg/dl
- Colesterol de alta densidad (HDL) en mg/dl
- Creatinina en mg/dl
- Ácido úrico en mg/dl.

▪ **Parámetros bioquímicos en orina:**

- Excreción urinaria de albúmina (EUA) en orina de 24 horas en mg/24 h
- Índice albúmina/creatinina en mg/g.

▪ **Complicaciones macrovasculares:**

- **Cardiopatía isquémica:**

- Angor: diagnóstico recogido en la historia clínica. IAM con determinación enzimática o angina de pecho diagnosticada por clínica compatible y/o ECG, prueba de esfuerzo, gammagrafía o cateterismo.
  - Infarto agudo de miocardio (IAM): diagnóstico recogido en la historia clínica.
  - Muerte súbita.
- **Ictus (ACV) /Accidente isquémico transitorio (AIT):** diagnóstico recogido en la historia clínica. AIT o ictus isquémico o hemorrágico confirmado por tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear.
- **Enfermedad arterial periférica (EAP):** claudicación intermitente, úlceras vasculares arteriales y/o amputación. Diagnóstico clínico recogido en la historia clínica o bien una arteriografía o eco-doppler diagnósticas.
- **Complicaciones microvasculares:**
  - **Retinopatía diabética:** según resultado de estudios de fondos de ojo realizados y recogidos en la historia clínica.
  - **Enfermedad renal:** se valorará en función de la presencia de albuminuria y niveles de creatinina en sangre.
- **Mortalidad.** Causa de muerte.

▪ **Antecedentes personales relacionados con riesgo cardiovascular (RCV):**

- Hipertensión arterial (HTA)
- Dislipemia.
- Hiperuricemia
- Insuficiencia cardiaca (IC)
- Fibrilación auricular (FA)

**Análisis de datos:**

Los datos se registraron en una base de datos diseñada al efecto, cumpliendo con las normas de confidencialidad existentes en nuestro centro hospitalario. El tratamiento estadístico se realizó mediante el programa SPSS ® 19. Procedimos de la siguiente manera:

1. Con las variables cuantitativas realizamos primeramente un test de Kolmogorov-Smirnov a fin de comprobar si los valores se ajustaban a una distribución normal o no.
2. Comparamos los datos entre varones y mujeres, y entre individuos jóvenes o mayores, obesos y no obesos, etcétera utilizando los test de T de Student, análisis de varianza y posterior test de Student-Newman-Keuls si la distribución era normal o en caso contrario mediante a U de Mann-Whitney o el Kruskal-Wallis, así como mediante el test de Chi-cuadrado en el caso de variables

cualitativas puras.

3. El análisis de correlación de Pearson se empleó entre dos variables cuantitativas con distribución paramétrica y la correlación de Spearman en caso de variables cuantitativas de distribución no paramétrica.
4. Para detectar un comportamiento diferente de las variables analizadas entre el momento inicial de inclusión en el estudio y las sucesivas valoraciones (en el momento de la inclusión, a los 4 y a los 8 años) utilizamos el modelo lineal general para medidas repetidas (el número de casos seguidos durante 12, 16 o 20 años es exiguo por lo que no se realizaron estudios comparativos entre estos períodos de tiempo). También se utilizó pertinentemente el test de la t apareada cuando comparábamos variables de los pacientes en dos períodos de tiempo distintos.
5. La mortalidad y el desarrollo de complicaciones a lo largo del estudio se analizaron mediante las curvas de Kaplan y Meier y analizando las diferencias entre las mismas mediante el Log Rank test y el test de Breslow. Se realizó también un análisis de regresión de Cox para ver qué factores de aquellos que guardaban relación con la supervivencia y/o aparición de complicaciones conllevaban un valor pronóstico independiente.

## ***RESULTADOS***



## 1. Resultados en el momento de la inclusión

### 1.1 Descripción de la muestra

Hemos incluido 300 pacientes diabéticos tipo 2, de ellos 156 varones de edad media  $65,79 \pm 12,04$  y 145 mujeres de edad media  $66,91 \pm 11,02$ ; ver figura 1.

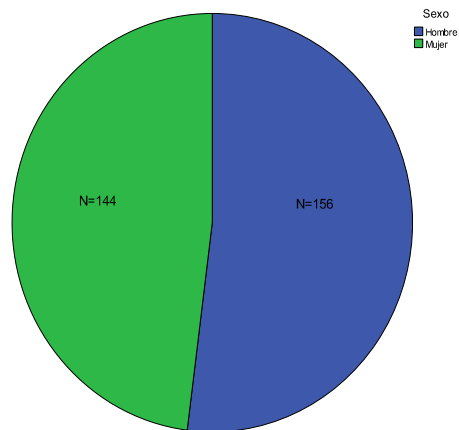


Figura 1

El tiempo de evolución de la enfermedad fue similar en ambos sexos ( $14,24 \pm 7,33$  años en hombres y  $14,92 \pm 8,56$  años en mujeres); ver figura 2.

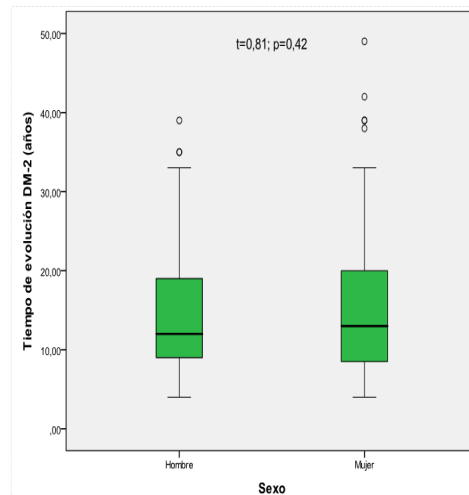


Figura 2

No había diferencias en los niveles de glucemia en el momento de la inclusión ( $157 \pm 51$

mg/dL en varones y  $151 \pm 42$  mg/dL en mujeres). La media de HbA1c en el momento de la inclusión era de  $6,89 \pm 1,74$ , aunque el 20% de la muestra se encontraba en niveles superiores a 7,82% de HbA1c y un 10% de los pacientes tenían valores de HbA1c por encima de 9,6% (ver figura 3). No hubo diferencias en los niveles de HbA1c por sexos ( $6,89 \pm 1,71$  % en varones y  $6,90 \pm 1,79$  % en mujeres), y aunque la proporción de hombres mal controlados fue superior, este resultado no llegó a ser estadísticamente significativo ( $p=0,18$ ).

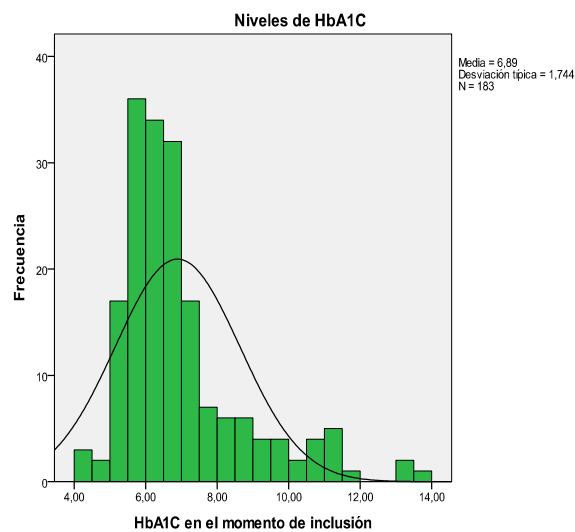


Figura 3

Antecedentes familiares de diabetes existían en el 82/103 de varones y 77/98 mujeres, no siendo esta asociación significativa.

Un 57,34% de los pacientes referían dormir siesta en el momento de la inclusión. Poca o nula actividad física la referían el 68% de pacientes, con una tendencia casi significativa a una mayor proporción en mujeres ( $\chi^2= 3,14$ ;  $p= 0,076$ ); ver figura 4. Una mayor proporción de mujeres (54,54%) refería inestabilidad emocional (ansiedad o consumo de benzodiazepinas entre otros) frente a un 30,5% de los hombres ( $\chi^2= 7,79$ ;  $p= 0,005$ ); ver figura 5.

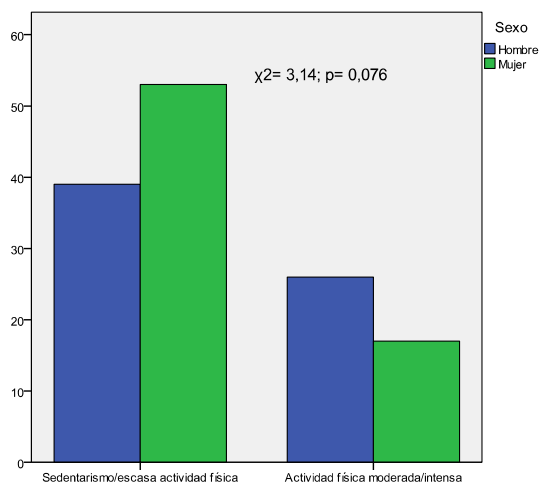


Figura 4

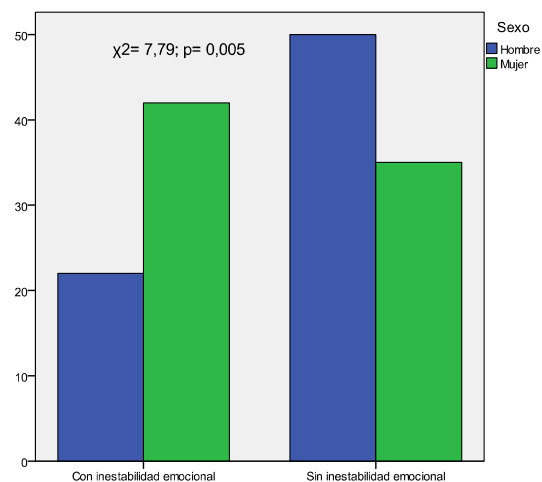


Figura 5

Los pacientes con ansiedad tenían una tendencia a niveles mayores de HbA1c en el momento de la inclusión ( $t=1,96; p=0,053$ ); ver figura 6. No encontramos relación entre inestabilidad emocional y sedentarismo ni entre inestabilidad emocional y el hábito de dormir la siesta. Los hombres eran fumadores en mayor proporción  $34/149$  que las mujeres ( $16/125$ ),  $\chi^2=5,90; p=0,015$ ; ver figura 7.

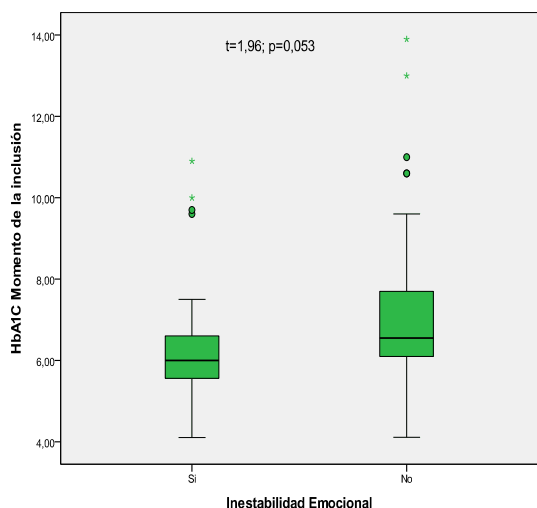


Figura 6

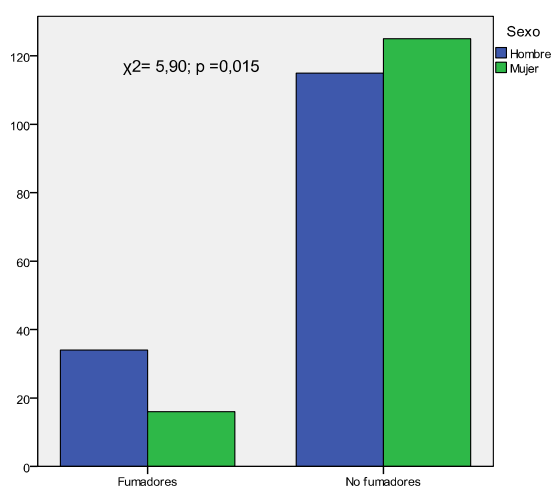


Figura 7

Igualmente, la proporción de bebedores era muy superior en hombres ( $89/153$ ) que en mujeres ( $18/139$ ),  $\chi^2=62; p < 0,001$ ; ver figura 8 y tabla 1.

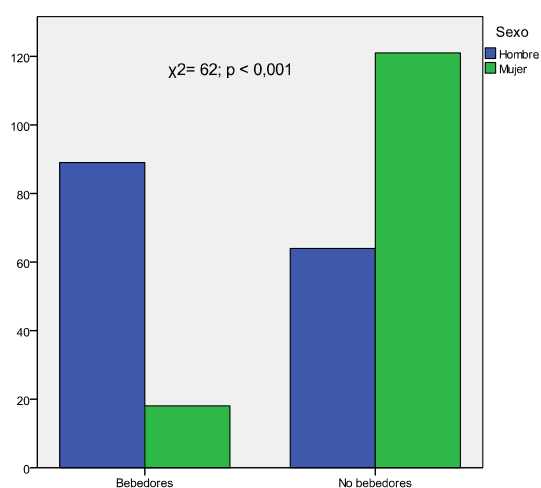


Figura 8

	Hombres (N=156)	Mujeres (N=144)	t, p
<b>Edad (media)</b>	65,92 ± 12,12	66,91 ± 11,02	t= 0,74 p= 0,46
<b>Tiempo de evolución</b>	14,18 ± 7,34	14,92 ± 8,59	t=0,81 p=0,42
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	156,49 ± 50,83	151,04 ± 42,47	t=0,99 p=0,32
<b>HbA1c (%)</b>	6,88 ± 1,71	6,90 ± 1,79	t=0,96 p=0,92
<b>AF de DM-2</b>	79,61%; N=82/103	79,38%; N=77/97	χ²=0 p=1,000
<b>Siesta</b>	64,7%; N=44/68	50,67%; N=38/75	χ²=2.33 p=0.127
<b>Sedentarismo</b>	60%; N=39/65	76%; N=53/70	χ²=3.14 p=0.076
<b>Inestabilidad emocional</b>	30,55%; N=22/72	54,54%; N=42/77	χ²= 7.79 p=0.005
<b>Tabaco</b>	22,82%; N=34/149	11,35%; N=16/141	χ²=5.9 p=0.015
<b>Alcohol</b>	58,17%; N=89/153	12,95%; N=18/139	χ²=62.22 p<0.01

Tabla 1. Diferencias entre sexos de las distintas variables analizadas.

No hubo diferencias significativas en los niveles de glucemia y HbA1c entre bebedores y no bebedores, aunque la HbA1c tendía a ser más elevada en los primeros ( $t=1,78$ ;  $p=0,075$ ), ver figura 9.

No hubo relación alguna entre tabaquismo y HbA1C ni entre tabaquismo y glucemia.

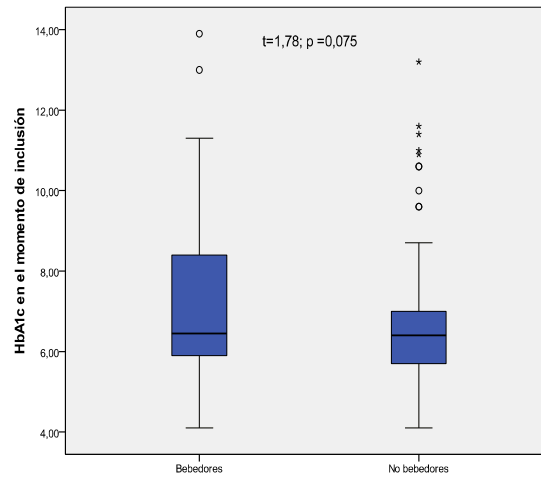


Figura 9

Con respecto a enfermedades previas relacionadas con el riesgo vascular, sólo en dos casos había un antecedente de insuficiencia cardíaca, sólo en 4 un AIT previo y sólo en 9 un ACV previo, sin que hubiera asociación significativa entre ninguna de estas entidades y el sexo. Siete varones y 7 mujeres tenían el diagnóstico de fibrilación auricular en el momento de la inclusión, y un total de 22 pacientes (13 varones y 9 mujeres) referían algún episodio compatible con enfermedad vascular coronaria, sin que hubiera diferencias significativas entre ambos sexos; ver tabla 2.

	Hombres (N=156)	Mujeres (N=144)	$\chi^2$ , p
AP de IC	1/156 (0,6%)	1/144 (0,69%)	$\chi^2=0.003$ p=0.955
AP de AIT	1/156 (0,64%)	3/144 (2,08%)	$\chi^2=1.184$ p=0.277
AP de ictus	6/156 (3,85%)	3/144 (2,08%)	$\chi^2=0.800$ p=0.371
AP de FA	7/156 (4,49%)	7/144 (4,86%)	$\chi^2=0.000$ p=1,000
AP de CI	13/156 (8,33%)	9/144 (6,25%)	$\chi^2= 0.221$ p=0.638

Tabla 2. Antecedentes de enfermedades cardiovasculares distribuidas por sexos.

### 1.1.1. Hipertensión arterial

Estaban diagnosticados de hipertensión arterial en el momento de la inclusión 111 de 136 mujeres (81,62%) y 98 de 147 varones (66,7%). Esta asociación era estadísticamente significativa, con una mayor proporción de hipertensas ( $\chi^2= 7,42$ ; p= 0,006); ver figura 10.

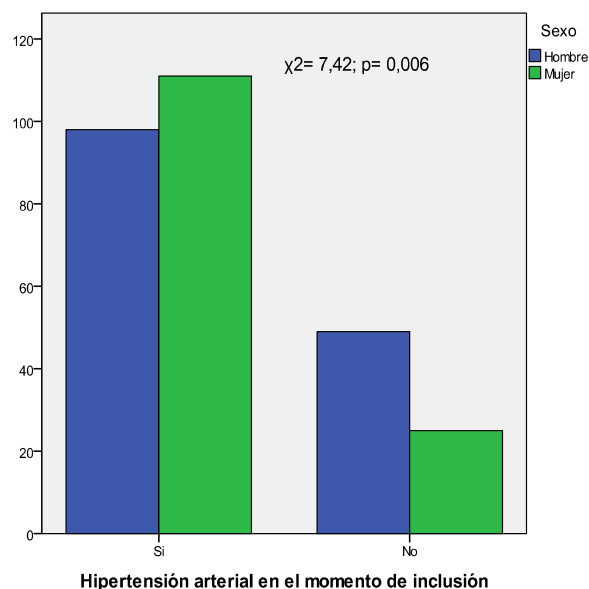


Figura 10

Cuando los pacientes son vistos por primera vez en el período incluido en este estudio, la

tensión arterial sistólica de las mujeres era más elevada que la de los varones al inicio ( $147,61 \pm 26,26$  vs  $140,68 \pm 20,01$ ;  $t= 2,47$ ;  $p=0,014$ ); ver figura 11.

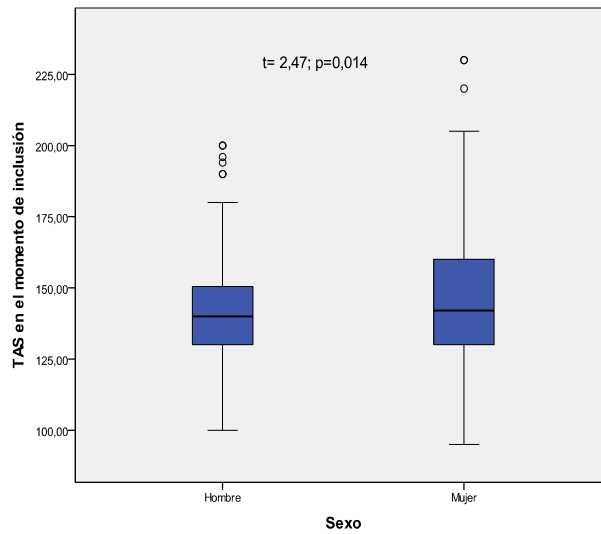


Figura 11

Igualmente encontramos diferencias significativas en la tensión arterial diastólica  $79,32 \pm 11,26$  vs  $82,22 \pm 12,91$ ;  $t= 2,02$ ;  $p=0,04$ ); ver figura 12.

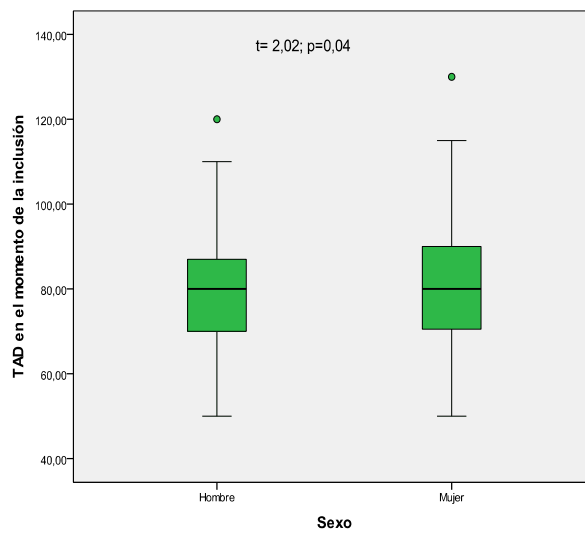


Figura 12

Así, 72 mujeres de un total de 137 (un 52,55%) tenían tensión arterial sistólica por encima de 140 mmHg; de hecho, el percentil 75 de la muestra femenina se sitúa en 160 mmHg. Con respecto a la tensión arterial diastólica, sólo un 19,71% de mujeres la tenían por encima de 90 mmHg correspondiendo el percentil 75 a 90 mmHg.

Si consideramos sólo a los varones, el 38,51% tenían cifras de tensión arterial sistólica superiores a 140 mmHg y el percentil 75 correspondía a 150,75 mmHg. Por encima de 90 mmHg de tensión arterial diastólica sólo había 17 varones de un total de 148 y el percentil 75 correspondía a 87 mmHg. Por lo tanto, la tensión arterial sistólica estaba mejor controlada en los hombres ( $\chi^2=5,12$ ;  $p < 0,025$ ; ver figura 13) al igual que la diastólica aunque con respecto a ésta las diferencias no alcanzaban el nivel de significación estadística ( $\chi^2=3,08$ ;  $0,1 > p > 0,05$ ); ver figura 14.

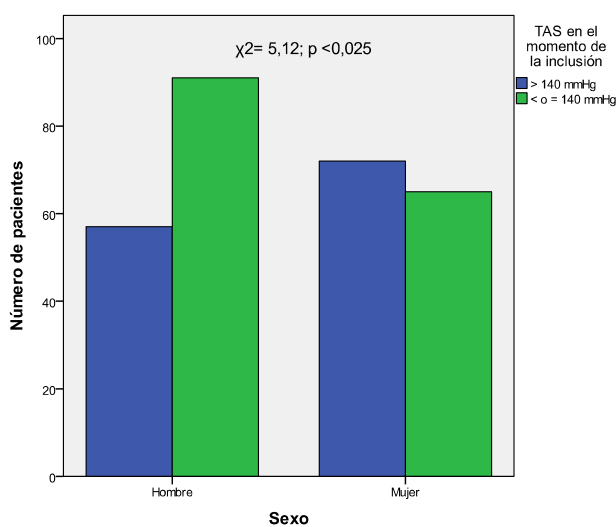


Figura 13

En cualquier caso, un total de 45,3% de la población incluida en este estudio tenía tensiones arteriales sistólicas anormalmente elevadas y un 15,4%, tensiones arteriales diastólicas elevadas en el momento de la inclusión.



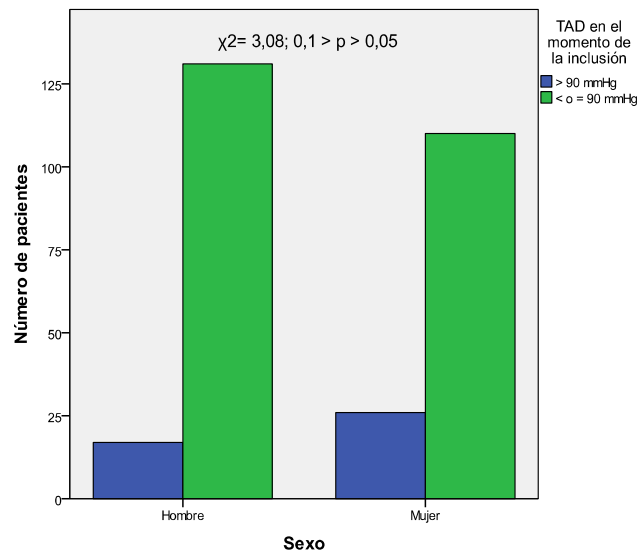


Figura 14

Si estratificamos la edad de los pacientes en terciles (primer tercil: hasta 61 años; segundo tercil: entre 62 y 72 años; tercer tercil: más de 72 años) encontramos que en el momento de la inclusión en el estudio no se objetivó diferencias entre las cifras de tensión arterial sistólica entre los tres terciles de edad. No ocurre lo mismo con la tensión arterial diastólica, donde se encuentran diferencias entre el primer y el tercer tercil ( $F=3,07$ ;  $p=0,048$ ; ver figura 15), siendo más baja la tensión arterial diastólica en los pacientes más ancianos ( $78,51 \pm 11,88$  mmHg) que en los más jóvenes ( $83,2 \pm 11,68$  mmHg).

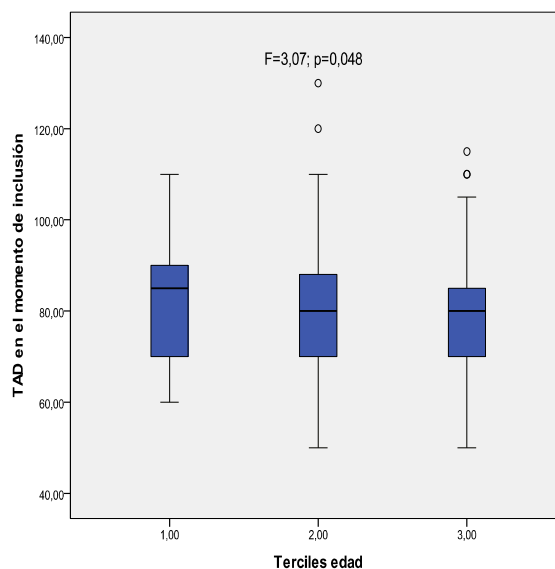


Figura 15

Confirmando este hallazgo encontramos una relación significativa entre la edad y la tensión arterial sistólica ( $r=0,134$ ;  $p=0,024$ ; ver figura 16) pero inversa con la diastólica ( $r=-0,16$ ;  $p=0,006$ ); ver figura 17. Por lo tanto, la tensión arterial diferencial guarda una relación directa con la edad ( $r=0,25$ ;  $p<0,001$ ); ver figura 18, resultado que se ve apoyado al comparar esta variable con la edad agrupada en terciles ( $F=8,45$ ;  $p<0,001$ ) siendo más baja en los pacientes más jóvenes (ver figura 19). Como era lógico TAS y TAD estaban estrechamente relacionadas ( $r=0.58$ ;  $p<0.001$ ); ver figura 20.

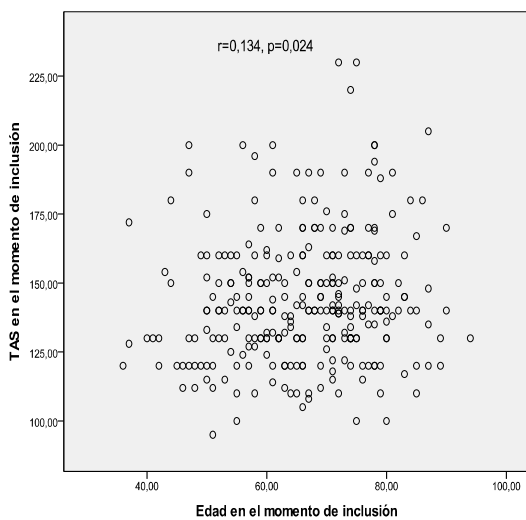


Figura 16

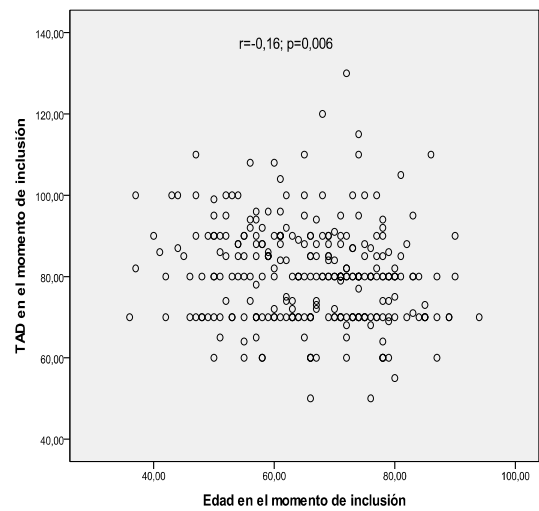


Figura 17

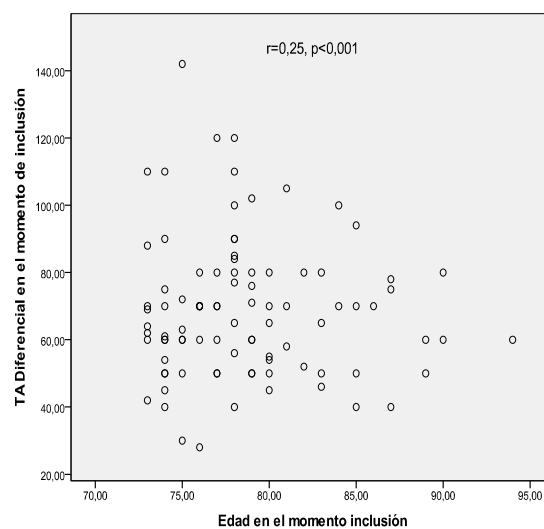


Figura 18

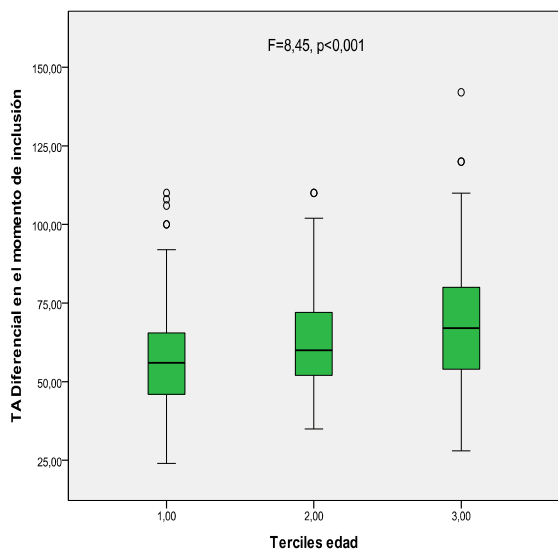


Figura 19

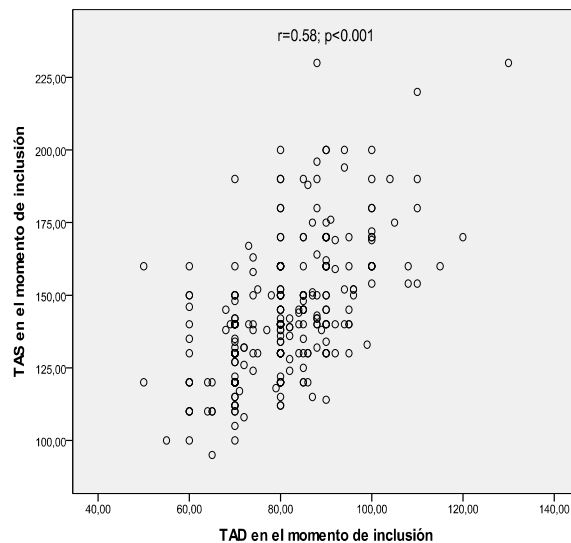


Figura 20

Los pacientes sedentarios presentaban niveles de tensión arterial sistólica superiores a los no sedentarios ( $147,48 \pm 24,38$  mmHg Vs  $137,70 \pm 17,24$  mmHg;  $t= 2,57$ ;  $p=0,012$ ); ver figura 21.

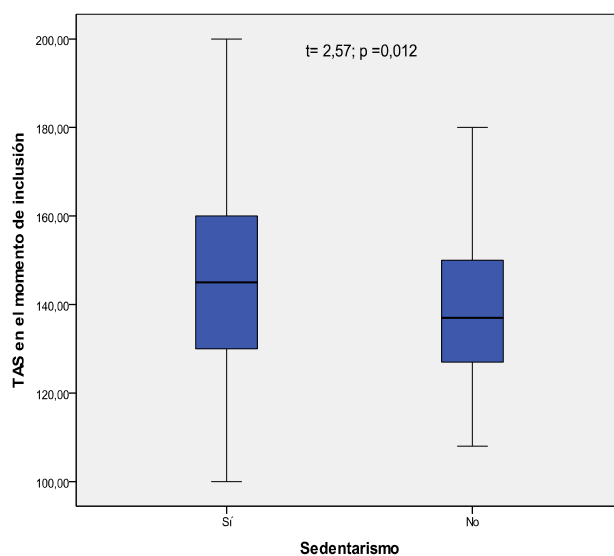


Figura 21

No encontramos relación con el hábito de dormir siesta, ni con la inestabilidad emocional. Tampoco hubo diferencias entre fumadores y no fumadores. Los pacientes que consumían alcohol tenían una tensión arterial sistólica más baja ( $140,05 \pm 21,42$  mmHg vs  $146,51 \pm 24,18$  mmHg;  $t=$

2,25; p=0,025); ver figura 22.

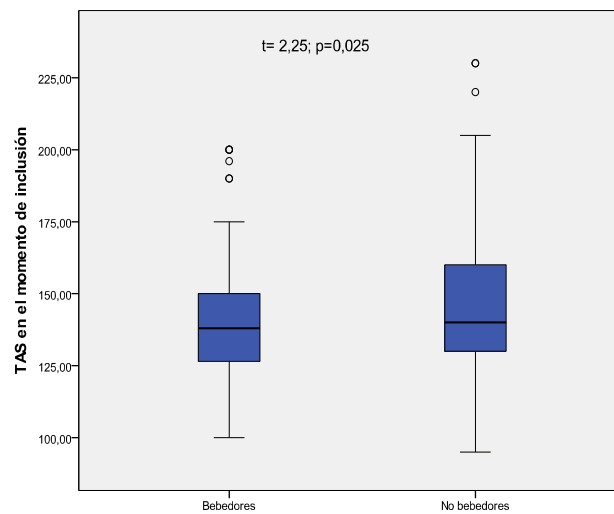


Figura 22

No obstante, al realizar un análisis multivariante observamos que esta diferencia obedece al hecho de que la proporción de alcohólicos era superior en varones y éstos tenían la tensión arterial más baja. En efecto, la única variable seleccionada que mostró relación independiente con la tensión arterial fue el sexo ( $F= 6,25$ ;  $p=0,013$ ) resultado que también se confirma al realizar un análisis de regresión logística ( $Beta=0,61$ ;  $p=0,012$ ), tanto incluyendo únicamente el sexo como también la edad; ver tablas 3 y 4. En cualquier caso, el alcohol siempre queda excluido de esta relación

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	124,112	8,108		15,307	,000
	Edad	,302	,121	,149	2,500	,013
2	(Constante)	116,094	8,773		13,234	,000
	Edad	,281	,120	,139	2,341	,020
	Sexo	6,354	2,770	,136	2,294	,023

a. Variable dependiente: TAS Momento de inclusión

Tabla 3. Variables incluidas en la ecuación.

Variables excluidas<sup>c</sup>

Modelo	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad	
					Tolerancia	
1	Sexo	,136 <sup>a</sup>	2,294	,023	,137	,994
	OH	,104 <sup>a</sup>	1,697	,091	,102	,940
2	OH	,049 <sup>b</sup>	,712	,477	,043	,734

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Edad

b. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Edad, Sexo

c. Variable dependiente: TAS Momento de inclusión

Tabla 4. Variables excluidas de la ecuación.

### 1.1.2. Obesidad

El índice de masa corporal fue determinado en 123 mujeres y 126 hombres. La población incluida era mayoritariamente obesa. El valor medio del IMC era de 31 Kg/m<sup>2</sup>. Sólo 19 de 249, el 7,63% tenían un IMC menor de 25; 49 más (24,09%) presentaban sobrepeso (IMC entre 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup> y el resto, 68,28%, eran obesos, de ellos 9 dentro del rango calificado como obesidad mórbida (3,61%); ver figura 23 y tabla 5.

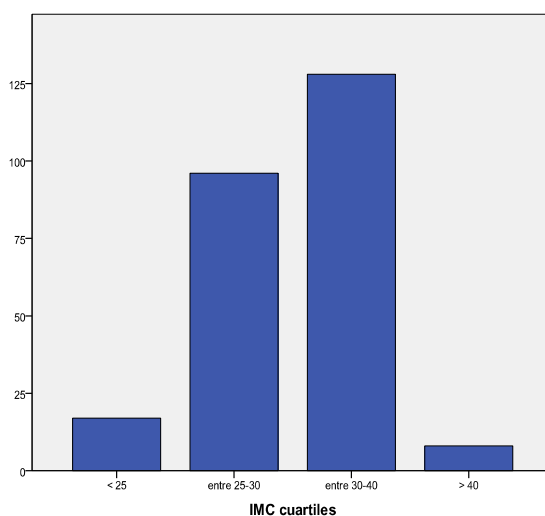


Figura 23

		Frecuencia	Porcentajes
Válidos	< 25	17	6,8
	entre 25-30	96	38,6
	entre 30-40	127	51,4
	> 40	9	3,2
	Total	249	100,0

Tabla 5. Valores de IMC (cuartiles)

Las mujeres tenían valores de índice de masa corporal significativamente superiores ( $31,93 \pm 4,74 \text{ kg/m}^2$ ) que los hombres ( $30,10 \pm 3,79 \text{ kg/m}^2$ ),  $Z=3,35$ ;  $p=0,001$ ; ver figura 24. Treinta y dos mujeres de un total de 123 tenían un  $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$  frente a 11 varones de un total de 126 ( $\chi^2=11,84$ ;  $p < 0,001$ ), ver figura 25; y de los 9 pacientes con obesidad mórbida, 7 eran mujeres.

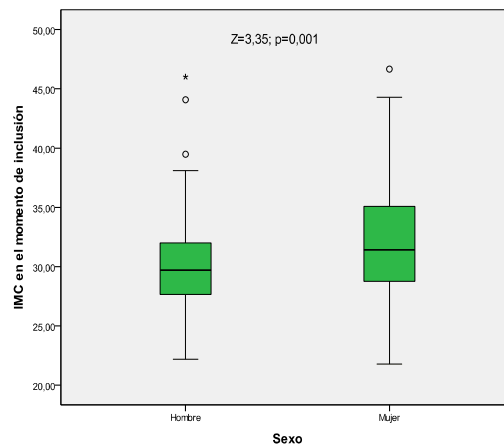


Figura 24

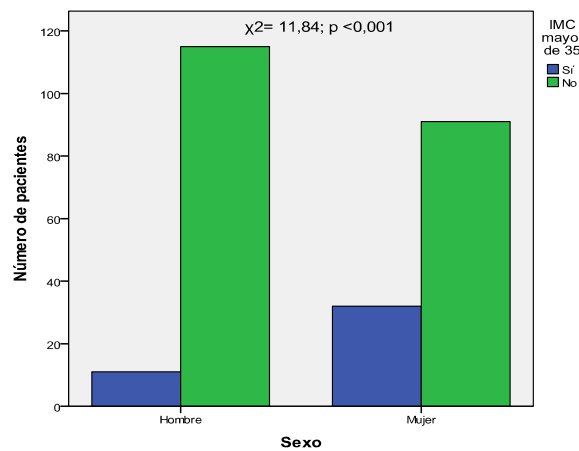


Figura 25

No encontramos relación significativa entre la costumbre de dormir siesta y obesidad, ni tampoco en la intensidad de la actividad física referida por los pacientes y obesidad. Tampoco hubo diferencias en el IMC entre pacientes ansiosos y no ansiosos ni entre fumadores y no fumadores.

Al comparar el IMC entre bebedores y no bebedores observamos que éste tendía a ser inferior en los alcohólicos ( $t=1,78$ ;  $p=0,077$ ); ver figura 26, aunque este efecto se debe al hecho de que el IMC es mayor en mujeres, entre las cuales es mucho menos frecuente el consumo de alcohol ( $F=10,95$ ;  $p=0,001$  para la variable sexo); ver figura 27.

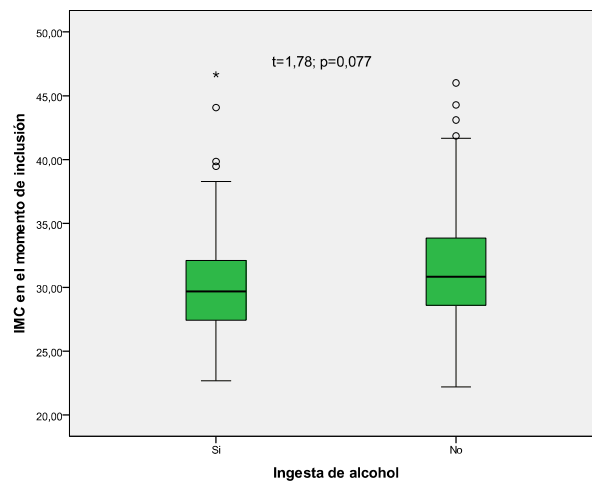


Figura 26

Al realizar un análisis multivariante se comprueba que edad y sexo son los factores relacionados de manera independiente con el IMC (el primero de forma inversa); ver tabla 6.

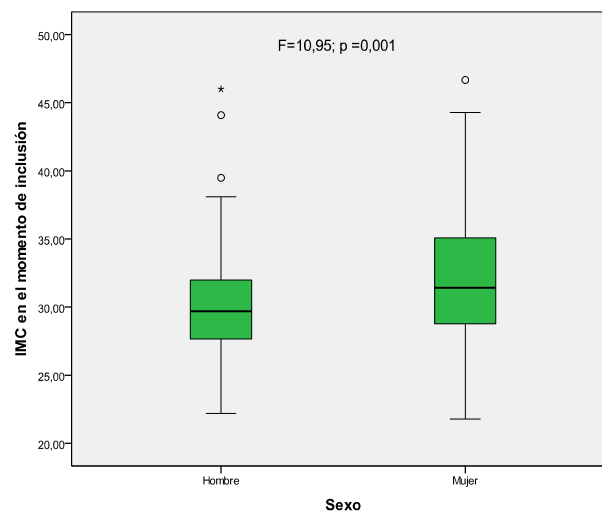


Figura 27

Coeficientes <sup>a</sup>						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	38,089	1,612		23,621	,000
	Edad	-,106	,024	-,277	-4,469	,000
2	(Constante)	35,444	1,742		20,343	,000
	Edad	-,108	,023	-,281	-4,653	,000
	Sexo	1,864	,525	,215	3,550	,000

a. Variable dependiente: IMCAño0 (momento de inclusión)

Tabla 6. Análisis multivariante.

En el colectivo más joven, al estratificar la muestra en terciles, la obesidad era de casi un 70% mientras que en los mayores de 72 años la proporción era sólo del 42% ( $\chi^2=12,43$ ;  $p=0,002$ ; ver figura 28), a pesar de que los más jóvenes habían sido seguidos durante un período más largo de tiempo ( $F=21,38$ ;  $p<0,001$ ; ver figura 29), es decir, que habían tenido una mayor oportunidad de adaptarse al consejo higiénico-dietético; la media de seguimiento de los pacientes el primer tercil -hasta 61 años- fue de  $12,84 \pm 5,54$  años; de los pacientes del segundo tercil -entre 62 y 72 años- fue de  $11,44 \pm 4,45$  años y en los pacientes mayores el seguimiento medio fue de  $8,66 \pm 3,59$  años).

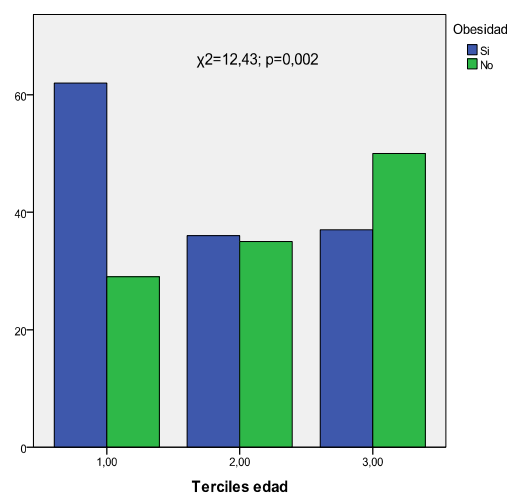


Figura 28



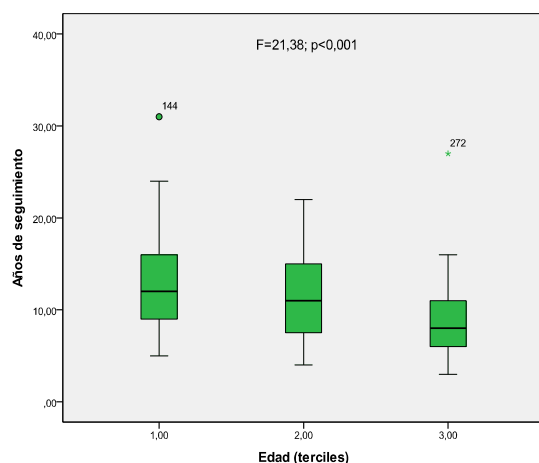


Figura 29

Efectivamente, al comparar los valores del IMC se objetiva que los pacientes del primer tercil son más obesos ( $F=8,55$ ;  $p<0,001$ ); ver figura 30. Este grupo etario de población había sido sometido a un mayor período de atención sanitaria de forma significativa, por lo que no es atribuible la mayor prevalencia de obesidad a una menor intensidad en la intervención terapéutica. Además, si tomamos los diabéticos hipertensos estratificados por grupos de edad, comprobamos que aquellos que están en el primer tercil son más obesos ( $F= 9,39$ ;  $p<0,001$ ); ver figura 31.

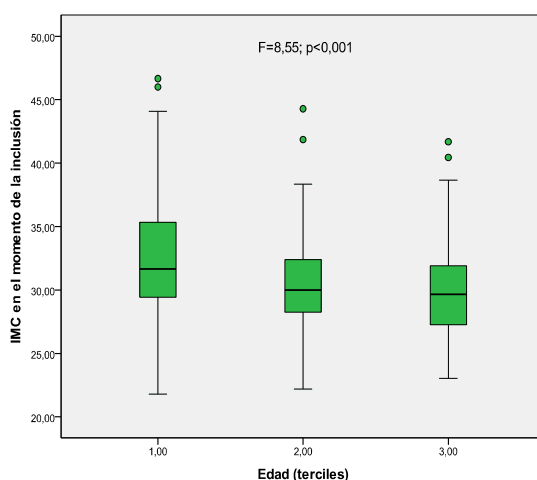


Figura 30

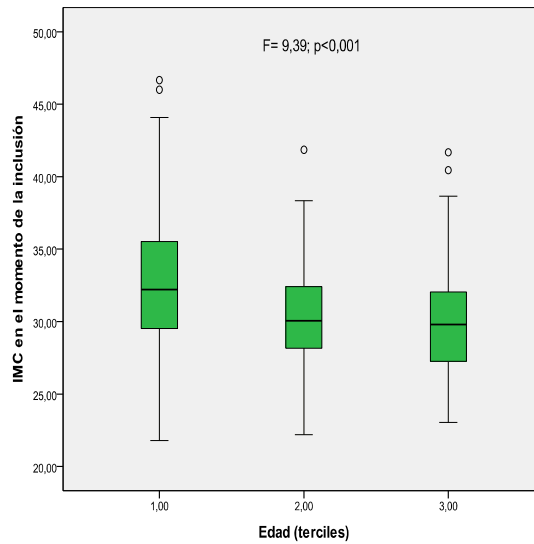


Figura 31

El perímetro abdominal se determinó en el momento de la inclusión en 91 pacientes, siguiendo el criterio de normalidad de la NCEP ATP-III: 88 cm en la mujer y 102 cm en el hombre.

		Sexo	
		Hombre	Mujer
PA	Normal	21	2
	Anormal	29	39
Total		50	41

Tabla 7. Perímetro abdominal

Como vemos, hay una asociación fuertemente significativa entre perímetro abdominal anormalmente alto y sexo femenino ( $\chi^2=14,53$ ;  $p<0,001$ ); ver figura 32.

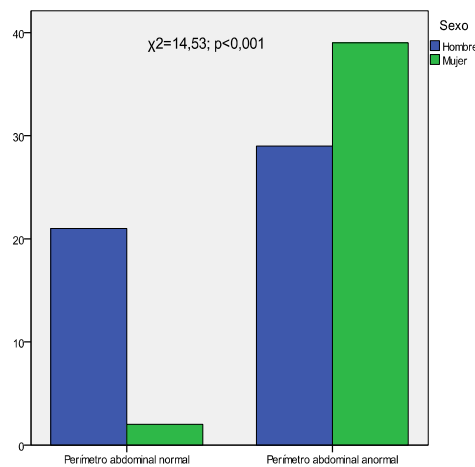


Figura 32

### 1.1.3. Síndrome metabólico

El 74% de los pacientes incluidos en este estudio tienen criterios de síndrome metabólico, sin que se objetiven diferencias significativas entre sexos ( $\chi^2=1,92$ ;  $p=0,16$ ); ver figura 33.

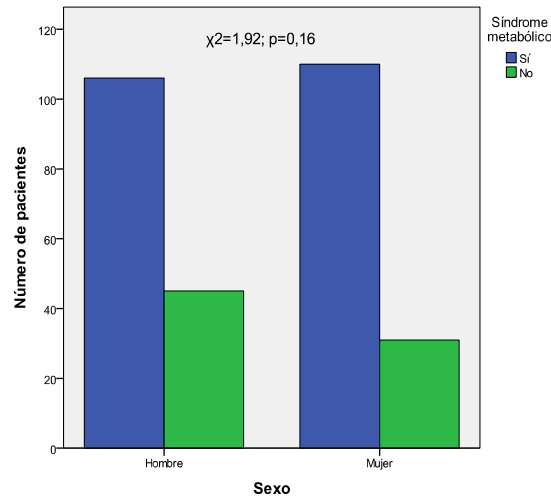


Figura 33

#### 1.1.3.a) Relaciones de los parámetros definitorios del síndrome metabólico entre sí

Existe relación entre perímetro abdominal y tensión arterial sistólica ( $r=0,28$ ,  $p=0,008$ ; ver figura 34) y diastólica ( $r=0,28$ ,  $p=0,009$ ; ver figura 35).

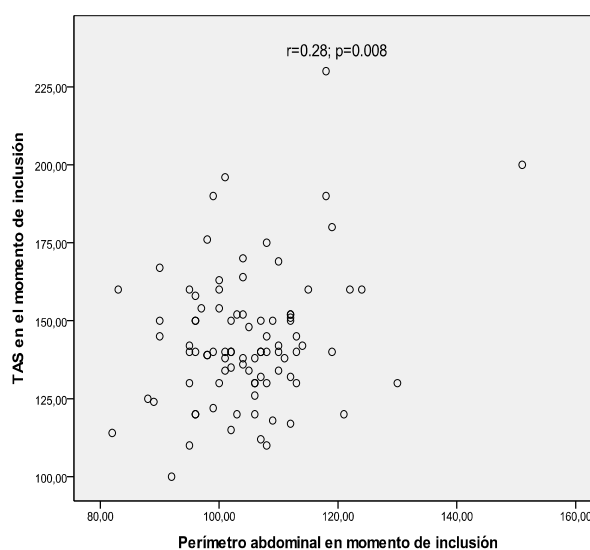


Figura 34

Asimismo, se encuentra relación entre TAS y triglicéridos ( $r=0,121$ ;  $p=0,049$ ); ver figura 36.

Los triglicéridos guardaron relación inversa con el colesterol HDL ( $-0,36$ ;  $p<0,001$ ); ver figura 37.

No encontramos relación entre perímetro abdominal y ninguno de los otros parámetros.

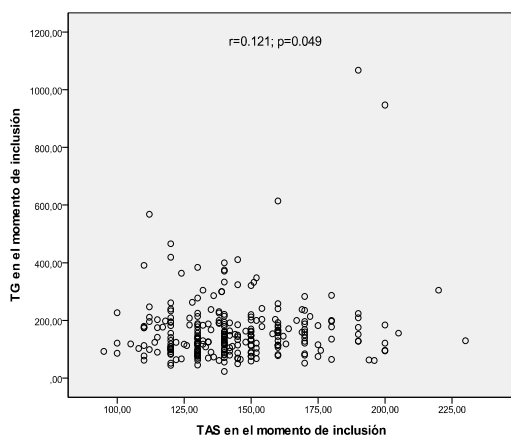


Figura 36

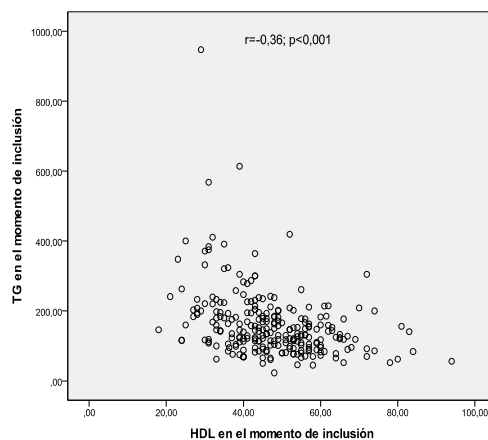


Figura 37

#### 1.1.4. Parámetros bioquímicos

Las diferencias entre sexos de las variables bioquímicas recogidas se muestran en la tabla 8.

	Sexo	N	Media	Desviación típica	t,p
<b>Coolesterol Total_Año 0</b>	Hombre	150	192,4000	40,84378	t=4 p<0,001
	Mujer	138	211,5580	40,26736	
<b>HDL_Año 0</b>	Hombre	132	44,6076	12,82963	t=3,64 p<0,001
	Mujer	122	52,2525	24,77435	
<b>LDL_Año 0</b>	Hombre	131	116,4809	34,97933	t=2,20 p=0,028
	Mujer	124	134,1395	84,32550	
<b>Índice LDL/HDL_Año0</b>	Hombre	131	2,7723	1,06572	t=0,15 p=0,88
	Mujer	122	2,8015	1,94114	
<b>TG_Año 0</b>	Hombre	146	164,9178	114,45767	t=0,13 p=0,89
	Mujer	135	163,2222	105,76281	
<b>Glucemia_Año 0</b>	Hombre	152	156,4868	50,82876	t=0,99 p=0,32
	Mujer	140	151,0357	42,47037	
<b>Creatinina_Año 0</b>	Hombre	146	,9110	,21122	t=8,25 p<0,001
	Mujer	133	,7217	,16736	
<b>Hb A1c_Año 0</b>	Hombre	100	6,8786	1,70961	t=0,09 p=0,92
	Mujer	83	6,9035	1,79492	
<b>Ácido Úrico_Año 0</b>	Hombre	139	5,4817	1,33141	t=1,11 p=0,27
	Mujer	128	5,1571	1,54924	
<b>Albuminuria 24 h</b>	Hombre	56	40,6754	98,37640	t=1,84 p=0,67
	Mujer	34	20,7647	43,2	

Tabla 8. Diferencias entre sexos de las distintas variables analizadas.

Como vemos la mujer tiene valores de colesterol total superiores a los del hombre, tanto los de colesterol HDL como de colesterol LDL.

Con respecto al HDL colesterol hemos observado que el valor medio en los varones es de  $44,61 \pm 12,83$  mg/dL. 57 de 132 varones, es decir, un 43,2% tiene HDL colesterol inferior a 40mg/dL (o sea asociado a riesgo vascular). La proporción de mujeres con HDL colesterol inferior a 50 mg/dL es incluso superior (63 de 121, es decir, 52%). No es significativa la asociación entre sexo y HDL colesterol de riesgo ( $\chi^2=1,66$ ; NS).

Los valores medios de triglicéridos se reflejan en la tabla 9. Queremos resaltar que 13 individuos tenían valores superiores a 350 mg/dL, dos de ellos con valores cercanos a superiores a 1000 mg/dL.

Al analizar LDL colesterol se objetiva que 182 pacientes tienen valores por encima de 100 mg/dL. De ellos, 50 pacientes tenían niveles superiores a 150 mg/dL.

Los valores medios de glucemia se reflejan en la tabla. Es de destacar que 19 pacientes (un 6%) presentaban niveles de glucemia superiores a 250 mg/dL.

Con respecto a la creatinina los valores pueden considerarse normales en la práctica totalidad de la población, el percentil 90 es inferior a 1,06 mg/dL y solamente dos casos tenían una creatinina superior a 1,5 mg/dL. Se observa diferencias significativas entre sexos en relación con la creatinina, resultado posiblemente atribuible a la diferencia de masa muscular entre hombres y mujeres.

Se detectó microalbuminuria en 18,89% de casos en el momento de la inclusión.

Macroalbuminuria sólo se aisló en el 2,2% de los casos. Los pacientes con microalbuminuria tenían niveles de HbA1c significativamente superiores ( $8,08 \pm 1,97$  mg/dL) que los que no tenían microalbuminuria ( $6,52 \pm 1,46$ ),  $t=3,07$ ;  $p=0,006$  (ver figura 38). Como vemos en la tabla 9 los pacientes con albuminuria tenían cifras más elevadas de tensión arterial sistólica y diastólica; ver figuras 39 y 40. No hubo asociación entre la presencia de albuminuria y ninguna de las otras variables definitorias de síndrome metabólico ni con tabaquismo, sedentarismo, siesta o tratamiento con ansiolíticos. Treinta pacientes de 267 mostraban un ácido úrico superior a 7 mg/dL llegando a 12,5 mg/dL como valor máximo.

	Microalbuminuria (N=17)	Sin microalbuminuria (N=73)	t, p
HbA1C (%)	8,08±1,97	6,52±1,45	t=3,67;p<0,001
TAS (mmHg)	158,06±31,34	141,77±17,36	t=2,91;p=0,005
TAD (mmHg)	86,29±14,18	78,87±11,66	t=2,26;p=0,026
Glucosa (mg/dL)	154,88±55,24	144,60±37,06	t=0,93;p=0,35
TGD (mg/dL)	173,23±90,55	162,97±71,99	t=0,5;p=0,22
HDL (mg/dL)	45,47±11,94	46,24±11,58	t=0,24;p=0,81
Perímetro abdominal (cm)	107,43±8,34	104,69±9,09	t=0,74;p=0,46

Tabla 9. Valores medios en función de presencia o no de microalbuminuria.

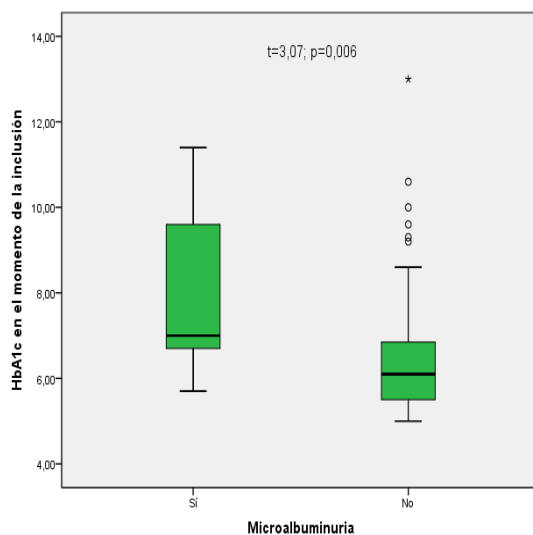


Figura 38

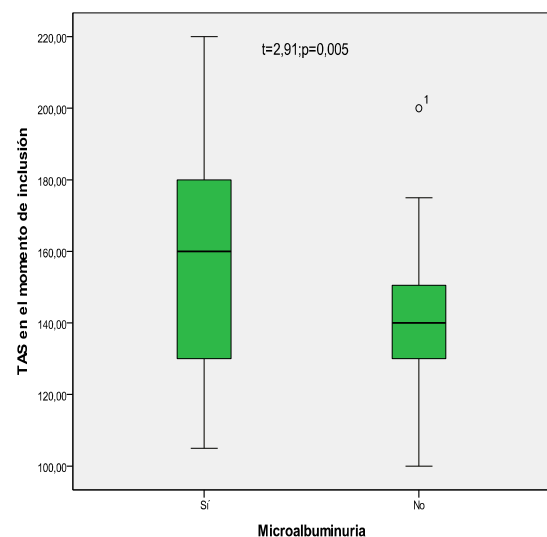


Figura 39

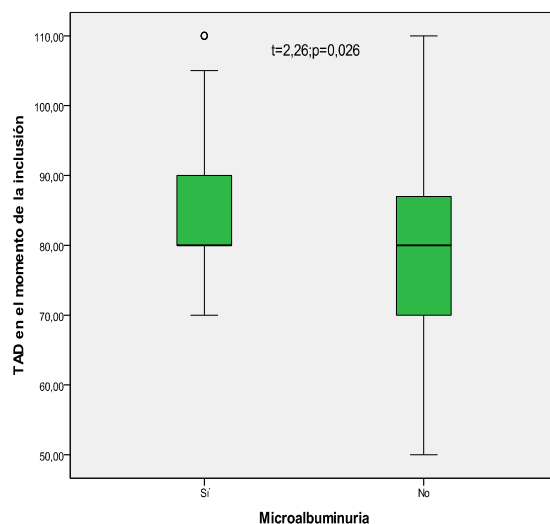


Figura 40

### 1.1.5. Microalbuminuria:

La microalbuminuria estuvo presente al ingreso en 18,75% de pacientes; 2 de éstos pacientes presentaban macroalbuminuria. Únicamente la HbA1c se relacionaba de forma significativa con la microalbuminuria al ingreso ( $\chi^2=6,29$ ;  $p=0,012$ ); ver figura 41.

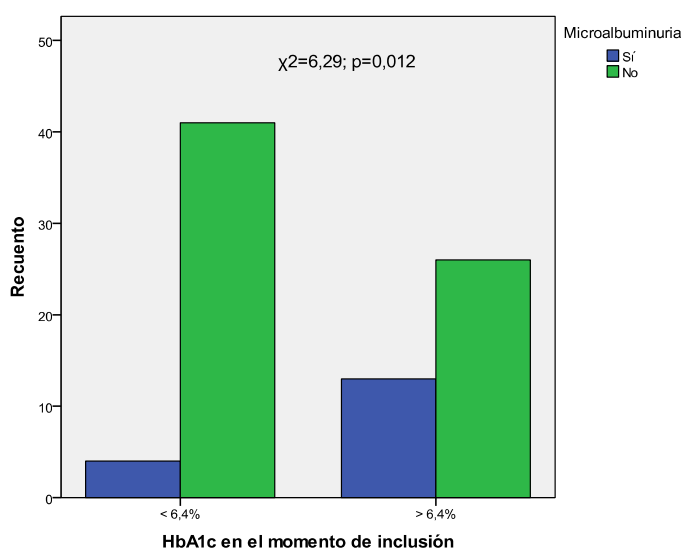


Figura 41

### 1.1.6. Retinopatía diabética

Se valoró la presencia de retinopatía diabética con una consulta anual al Oftalmólogo. En

nuestro estudio hemos recogido la presencia de retinopatía en el momento de la inclusión, a los 4, 8, 12, 16 y 20 años (se excluyen los dos últimos puntos por escaso número de casos).

En el momento de la inclusión, sólo 10 pacientes tenían retinopatía diabética (el 6,9% de la muestra). Se valoró la presencia de retinopatía diabética y su relación con sexo, edad, hipertensión arterial sistólica y diastólica, mediana de creatinina, mediana de HbA1c y percentil 80 de HbA1c, perímetro abdominal normal, mediana de colesterol, HDL bien controlado, mediana de albuminuria, consumo de alcohol o tabaquismo activo, éxitus y obesidad, en el momento de la inclusión, a los 4, 8 y 12 años. En la tabla siguiente (tabla 10) se observa que en el momento de inclusión parece existir una mayor prevalencia de retinopatía en los pacientes con perímetro abdominal normal (p según el test de Fisher 0,042). Este resultado debe interpretarse con cautela por lo escaso de la casuística. En el momento de la inclusión la presencia de retinopatía no se relacionó con niveles de HbA1c superiores a la mediana, pero sí con niveles de HbA1c superiores al percentil 80 (test de Fisher p=0,008).

		RD 0		Total
		SÍ	NO	
PA normal	Normal	3	11	14
	Anormal	1	42	43
Total		4	53	5

Tabla 10. Retinopatía diabética en función del perímetro abdominal en el momento de inclusión

		RD 0		Total
		SÍ	NO	
HbA1c P80	> 7,8%	5	20	25
	< 7,8%	2	77	79
Total		7	97	104

Tabla 11. Retinopatía diabética en función de la Hb A1c (P80) perímetro abdominal en el momento de inclusión



### 1.1.7. Relaciones entre parámetros relacionados con el riesgo vascular

Analizamos también las relaciones entre otras variables que, si bien no son definitorias de síndrome metabólico, están recogidas en nuestra base y se relacionan con el riesgo vascular.

Las mujeres habían sido diagnosticadas con mayor frecuencia de dislipemia (62,5% frente al 48,47% de varones  $\chi^2= 4,581$ ;  $p= 0,032$ ); ver figura 42.

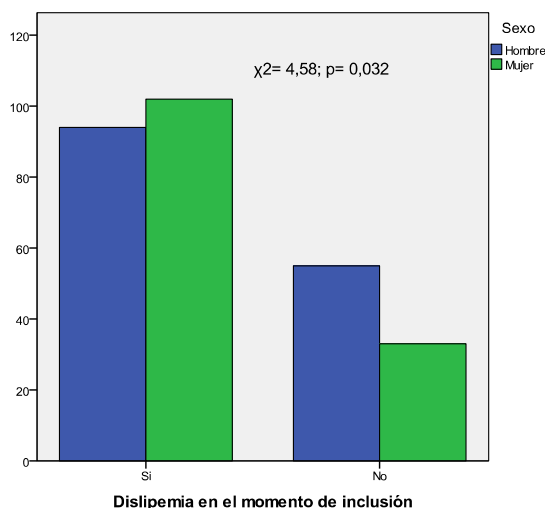


Figura 42

Llama también la atención que los niveles de ácido úrico muestran una tendencia a ser más elevados en varones que en mujeres. De hecho, el diagnóstico previo de hiperuricemia era frecuente, aproximadamente en uno de cada 6 pacientes, siendo significativamente más frecuente en varones -23,87%- que en mujeres -11,35%- ( $\chi^2= 7,05$ ;  $p= 0,008$ ); ver figura 43. Esta relación es independiente del hecho de que la frecuencia de consumo de alcohol sea mayor en hombres como se comprueba mediante análisis de regresión logística, demostrándose también su independencia del IMC y de la edad; ver tabla 12.

Variables en la ecuación							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Paso 0	Constante	,257	,129	3,933	1	,047	1,29

Variables que no están en la ecuación				Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variabes	Sexo		,019	1	,892
		Edad		,123	1	,725
		OH		,007	1	,935
		IMCAño0		7,768	1	,005
Estadísticos globales				9,776	4	,044

Tabla 12. Análisis de regresión logística

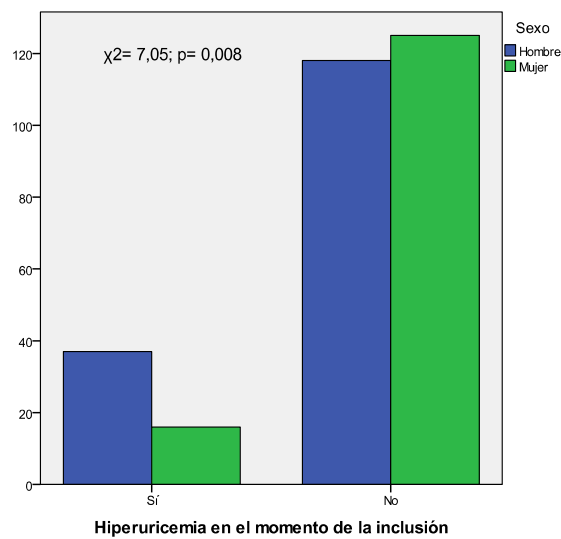


Figura 43

Se observa una relación directa de la edad con la creatinina ( $r=0.26$ ;  $p<0.001$ ; ver figura 44), e inversa con IMC ( $r=-0.26$ ;  $p<0.001$ ; ver figura 45), glucemia ( $r=-0.22$ ;  $p<0.001$ ; ver figura 46) y frecuencia cardiaca ( $r=-0.13$ ;  $p=0.039$ ; ver figura 47).

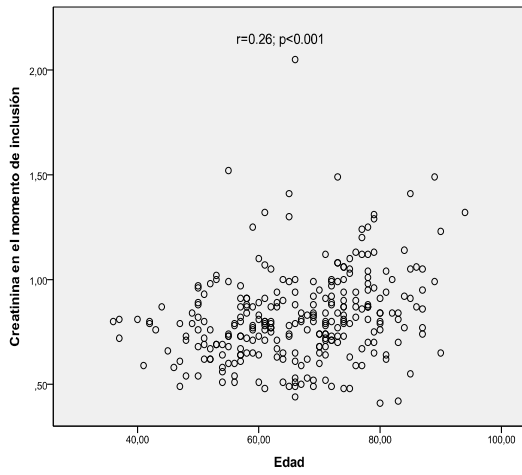


Figura 44

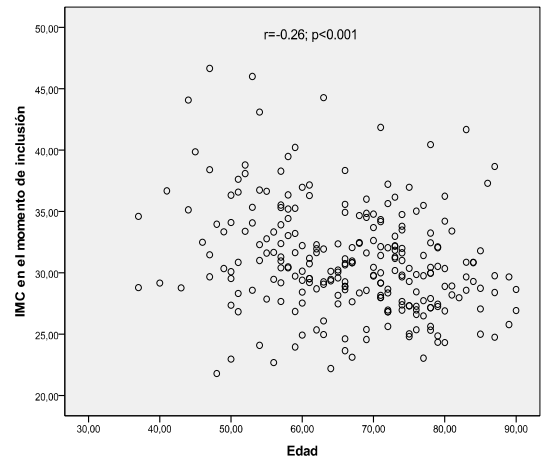


Figura 45

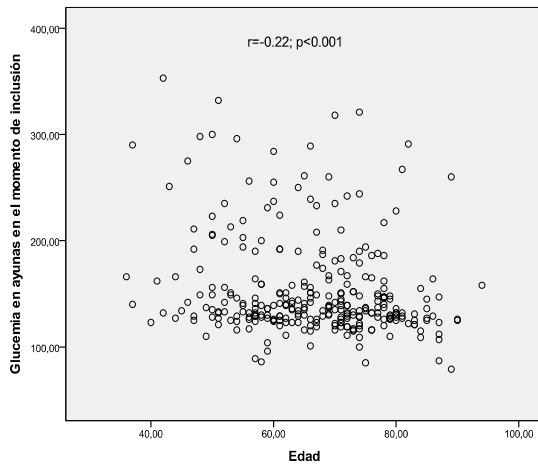


Figura 46

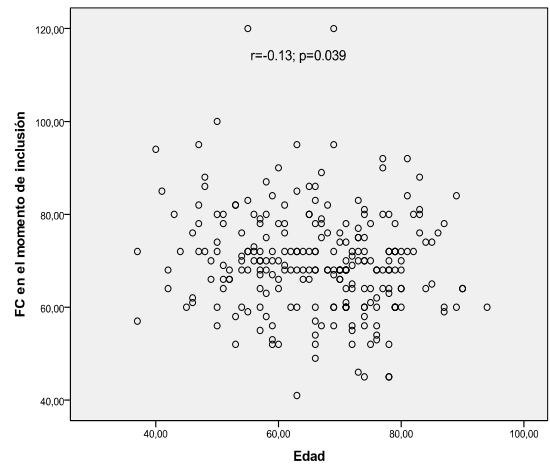


Figura 47

Los triglicéridos guardaron relación directa con el colesterol ( $r=0.22$ ;  $p=0.001$ ); ver figura 48. Hubo una relación inversa entre glucemia y creatinina ( $r=0,17$ ;  $p=0,005$ ); ver figura 49.

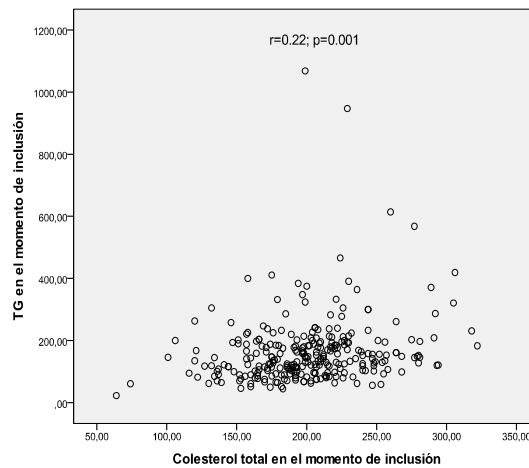


Figura 48

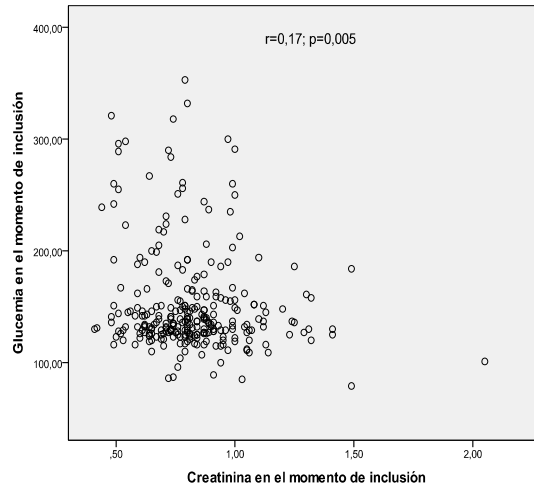


Figura 49

También encontramos que a más edad, menos glucemia ( $r=0,22$ ;  $p < 0,001$ ); ver figura 50.

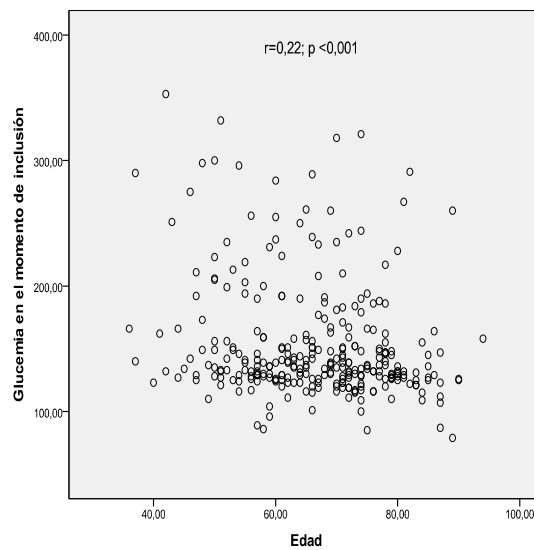


Figura 50

La glucemia guardaba relación inversa con el IMC ( $r=-0,14$ ;  $p=0,033$ ; ver figura 51) y con el ácido úrico ( $r=-0,24$ ;  $p < 0,001$ ; ver figura 52).

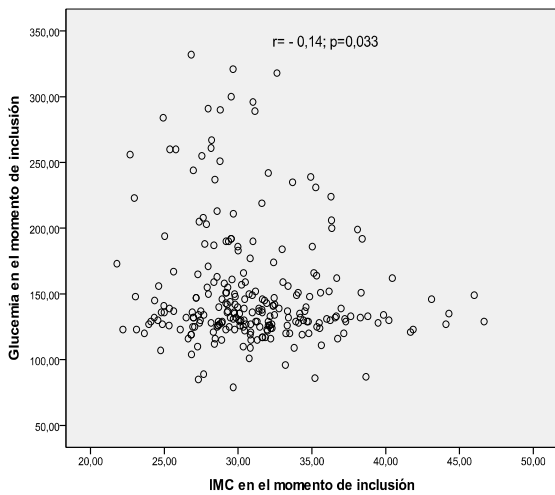


Figura 51

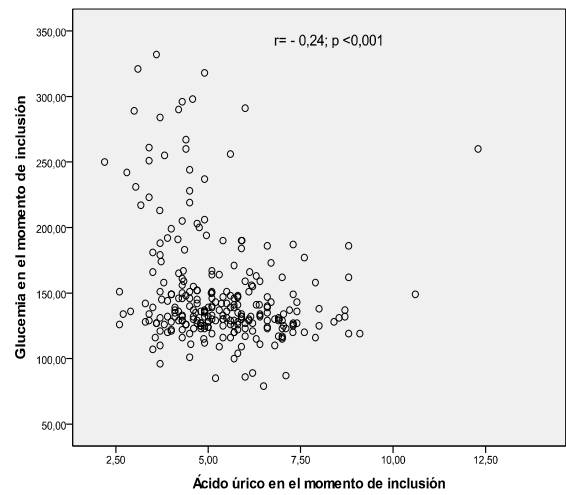


Figura 52

La creatinina guarda relación inversa con el colesterol ( $\rho = -0,19$ ;  $p = 0,001$ ; ver figura 53), con el HDL colesterol ( $\rho = -0,14$ ;  $p = 0,028$ ; ver figura 54) y con la tensión arterial diastólica ( $\rho = -0,15$ ;  $p = 0,015$ ; ver figura 55) y, como dijimos con la edad, siendo éste el que explica estas relaciones ya que en un análisis de regresión múltiple es el principal factor determinante.

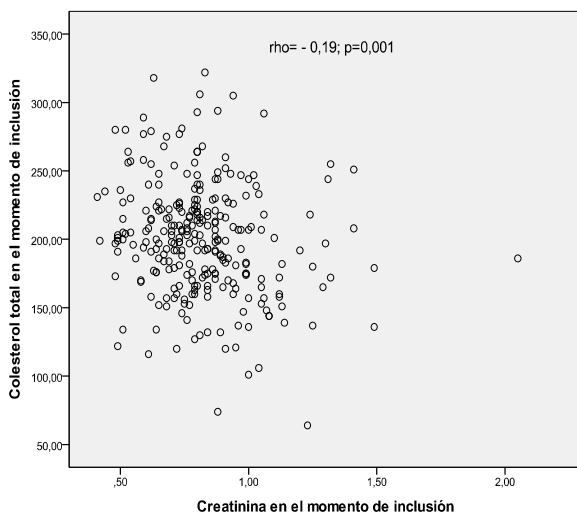


Figura 53

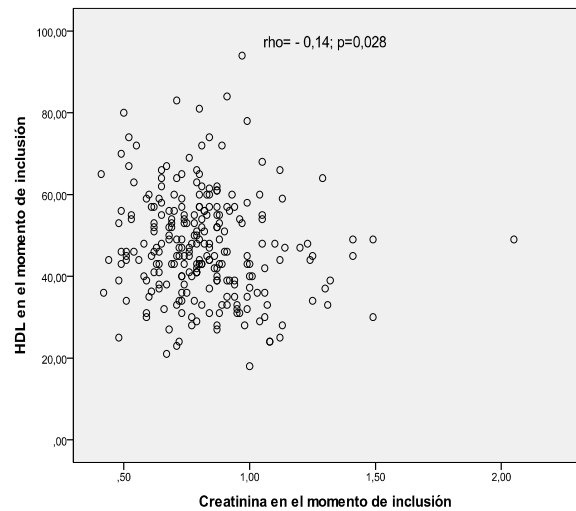


Figura 54

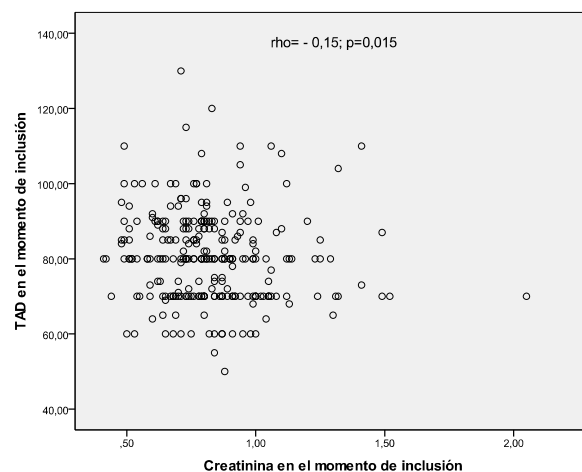


Figura 55

		Coeficientes <sup>a</sup>				
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,463	,073		6,348	,000
	Edad	,005	,001	,293	4,929	,000
2	(Constante)	,644	,097		6,606	,000
	Edad	,005	,001	,281	4,760	,000
	Colesterol Total Año 0	-,001	,000	-,162	-2,752	,006
3	(Constante)	,759	,111		6,813	,000
	Edad	,005	,001	,256	4,275	,000
	Colesterol Total Año 0	-,001	,000	-,162	-2,761	,006
	Glucemia Año 0	-,001	,000	-,125	-2,090	,038

a. Variable dependiente: Creatinina Año 0

Tabla 13. Análisis de regresión múltiple

Analizando mediante una regresión múltiple qué factores condicionan la relación de creatinina con glucemia, IMC y colesterol encontramos que es la edad el principal factor involucrado ( $p < 0,001$ ); ver tabla 14.

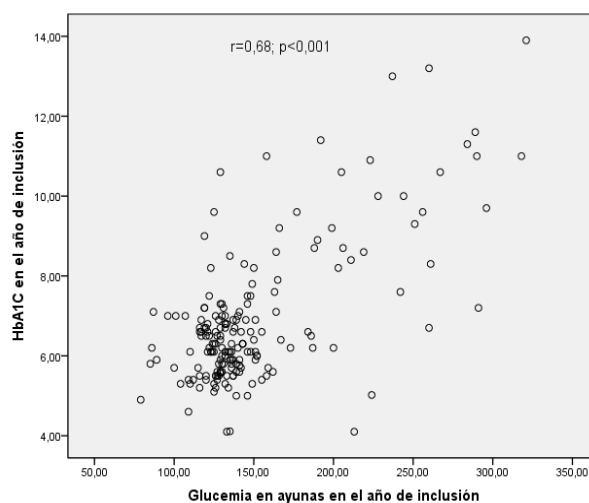
**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,472	,079		5,944	,000
	Edad	,005	,001	,281	4,472	,000
2	(Constante)	,605	,099		6,121	,000
	Edad	,005	,001	,254	4,004	,000
	Glucemia Año 0	-,001	,000	-,141	-2,229	,027

a. Variable dependiente: Creatinina Año 0

*Tabla 14. Análisis de regresión múltiple.*

La HbA1c en el año 0 guarda relación directa con la glucosa ( $r=0,68$ ;  $p<0,001$ ; ver figura 56) y con la albuminuria ( $r=0,35$ ;  $p=0,001$ ; ver figura 57) e inversa con el ácido úrico ( $r=-0,18$ ;  $p=0,017$ ; ver figura 58) y con la creatinina ( $r=-0,19$ ;  $p=0,008$ ; ver figura 59).



*Figura 56*

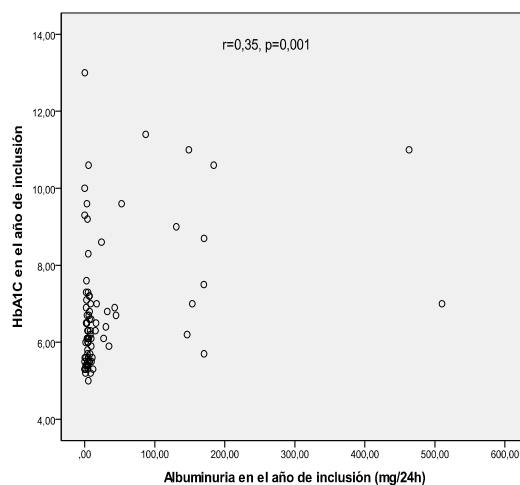


Figura 57

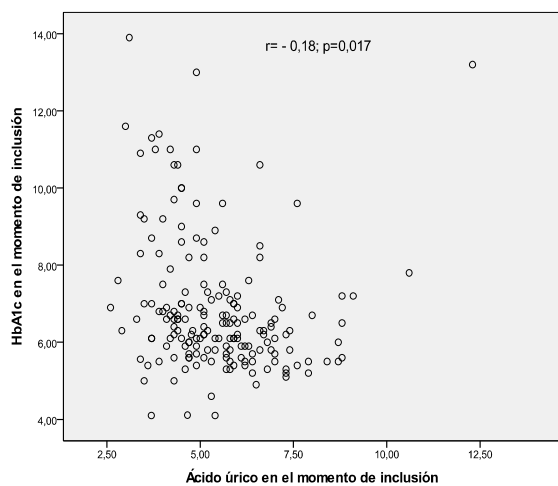


Figura 58

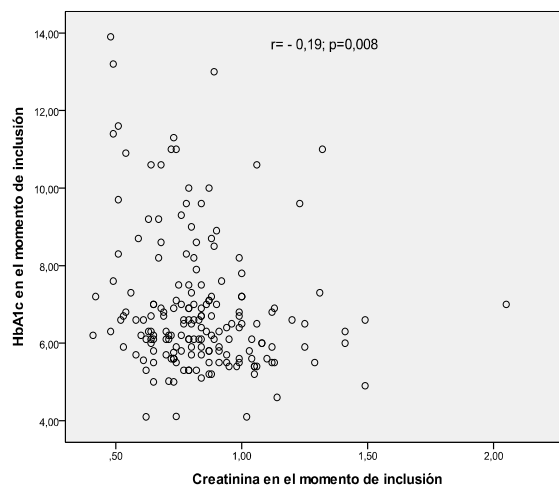


Figura 59

No encontramos diferencias marcadas en los parámetros bioquímicos al compararlos con sedentarismo, hábito de dormir la siesta, inestabilidad emocional, consumo de alcohol y consumo de tabaco.

Hubo diferencias cercanas a la significación estadística o con significación estadística en los siguientes casos:



1) Al comparar los niveles de HDL entre alcohólicos ( $45 \pm 12,18$  mg/dL) y no alcohólicos ( $48,33 \pm 12,36$  mg/dL),  $t=2,06$ ;  $p=0,041$ ; ver figura 60.

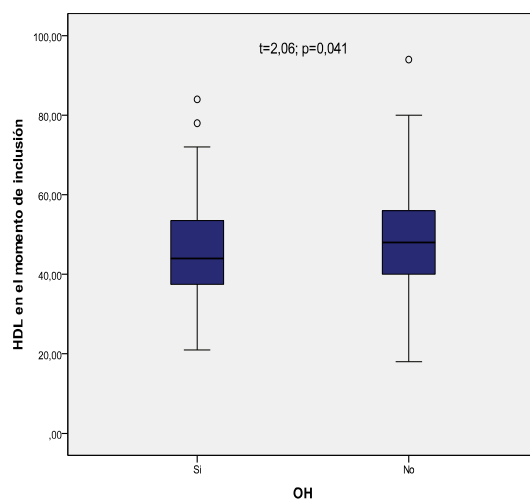


Figura 60

2) Al comparar los niveles de HbA1c entre alcohólicos ( $7,21 \pm 1,97$ ) y no alcohólicos ( $6,70 \pm 1,59$ ),  $t=1,80$ ;  $p=0,075$ ; ver figura 61.

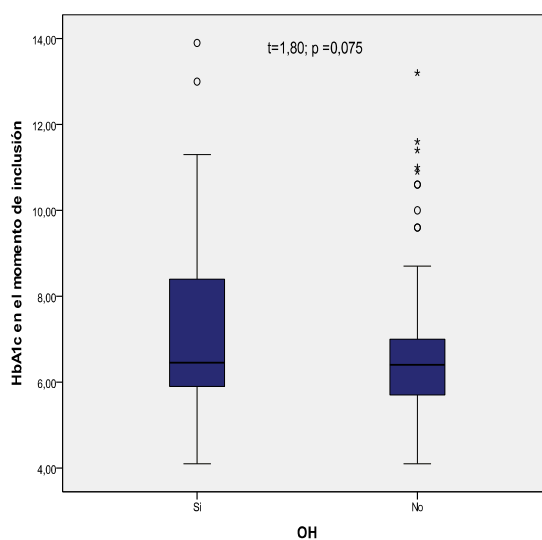


Figura 61

- 3) Al comparar los niveles de triglicéridos entre fumadores ( $198,67 \pm 106,37$  mg/dL) y no fumadores ( $157,83 \pm 112,09$ ),  $t=2,25$ ;  $p=0,025$ ; ver figura 62.

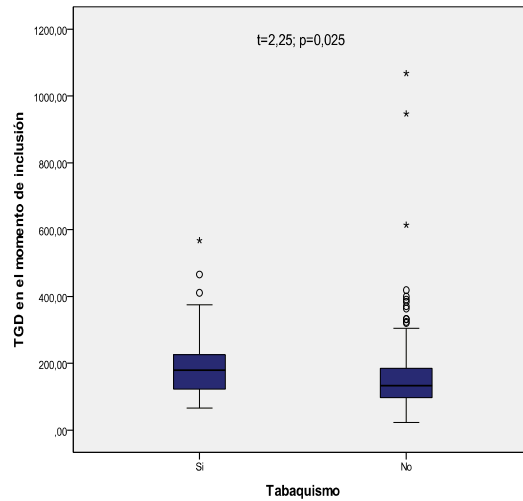


Figura 62

- 4) Los pacientes sedentarios tenían tendencia a presentar mayor albuminuria en orina de 24 h ( $20,52 \pm 47,38$  mg/24h) Vs ( $4,31 \pm 3,32$ )( $Z=1,79$ ;  $p=0,077$ ); ver figura 63.

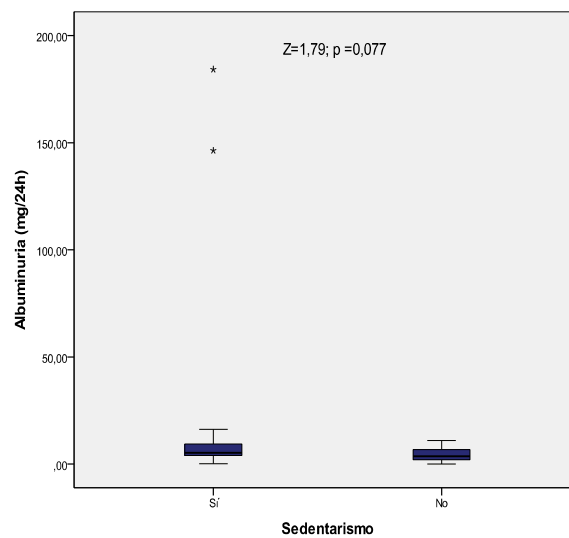


Figura 63

## **2. Resultados a los 4 años de seguimiento**

### **2.1. Descripción de la muestra a los 4 años de seguimiento**

#### **2.1.1. Hipertensión arterial**

A los 4 años de la inclusión en el estudio, 59 mujeres de un total de 133 (un 44,36%) tenían tensión arterial sistólica por encima de 140 mmHg; de hecho, el percentil 75 de la muestra femenina se sitúa en 157,5 mmHg. Con respecto a la tensión arterial diastólica, sólo un 12,03% de mujeres la tenían por encima de 90 mmHg correspondiendo el percentil 75 a 87 mmHg.

Con respecto a los varones, el 43,26% tenía cifras de tensión arterial sistólica superiores a 140 mmHg y el percentil 75 correspondía a 150 mmHg. Por encima de 90 mmHg de tensión arterial diastólica sólo había 12 varones de un total de 141 (8,51%) y el percentil 75 correspondía a 85 mmHg.

#### **2.1.2. Obesidad**

A los 4 años el índice de masa corporal fue determinado en 127 mujeres y 124 hombres. La población incluida seguía siendo mayoritariamente obesa. El valor medio del IMC era de  $30,64 \pm 4,81$  Kg/m<sup>2</sup>. Sólo 28 de 251, el 11,15% tenían un IMC menor de 25; 94 más (37,45%) presentaban sobrepeso (IMC entre 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup>) y el resto (51,40%) eran obesos, de ellos 9 dentro del rango calificado como obesidad mórbida (4%); ver figura 64. Las mujeres tenían valores de masa corporal significativamente superiores ( $31,53 \pm 5,21$  kg/m<sup>2</sup>) que los hombres ( $29,73 \pm 4,19$  kg/m<sup>2</sup>)  $Z=3,023$ ;  $p = 0,003$ , ver figura 65. De hecho, 25 mujeres de un total de 127 tenían un IMC > 35 frente a 13 varones de un total de 124 ( $\chi^2= 3,45$ ;  $0,1 > p > 0,05$ ); y de los 9 pacientes con obesidad mórbida, 7

eran mujeres.

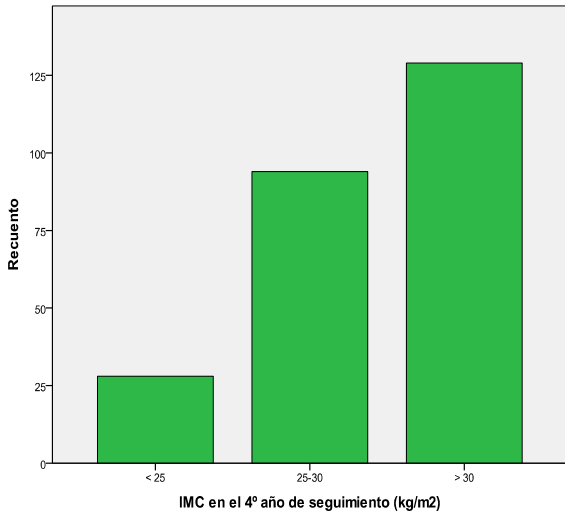


Figura 64

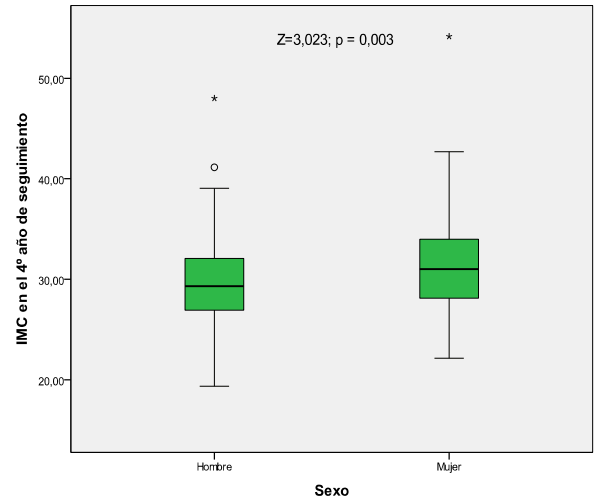


Figura 65

### 2.1.3. Parámetros bioquímicos

A los 4 años los varones seguían teniendo niveles de colesterol significativamente más bajos ( $180,28 \pm 38,75$  mg/dL vs  $190,74 \pm 39,81$  mg/dL;  $t=2,23$ ;  $p=0,026$ ; ver figura 66), pero los niveles de LDL colesterol ahora eran similares en varones y mujeres aunque no así los de HDL colesterol, mucho más elevado en mujeres  $51,96 \pm 12,89$  Vs  $45,27 \pm 11,82$  en hombres ( $t=4,48$ ;  $p < 0,001$ ; ver figura 67), lo que explica que el índice HDL/LDL era significativamente más alto en mujeres que en hombres ( $t=2,42$ ,  $p=0,016$ ; ver figura 68). Sigue sin haber diferencias en los niveles de triglicéridos.

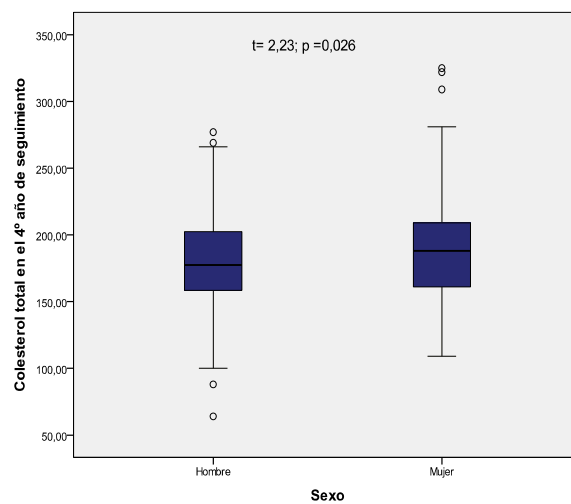


Figura 66

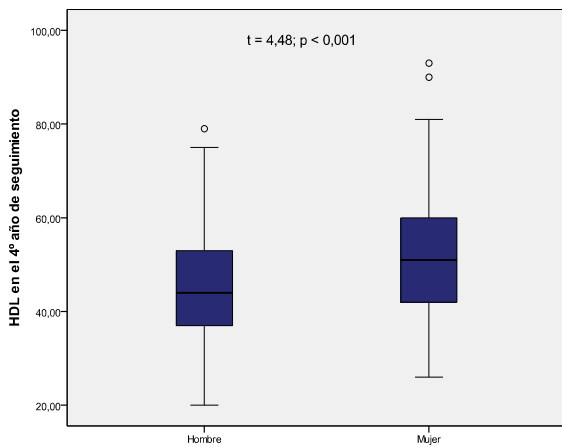


Figura 67

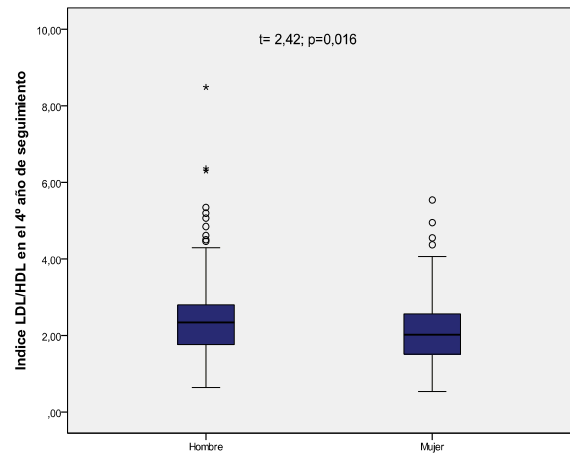


Figura 68

### 2.1.4. Microalbuminuria

A los 4 años la microalbuminuria estaba presente en el 16,67%, pero ya 5 pacientes tenían macroalbuminuria. No se encontró relación entre microalbuminuria y ninguno de los parámetros analizados (sexo, terciles de edad, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, mediana de colesterol, mediana de creatinina, perímetro abdominal, HDL bien controlado y mediana de HbA1c).

### 2.1.5. Retinopatía diabética

A los 4 años, 23 pacientes tenían retinopatía diabética, el porcentaje de pacientes afectados de retinopatía había aumentado hasta un 13,8%. El tener un perímetro abdominal normal se relacionó con mayor frecuencia de aparición de retinopatía (test de Fisher= 0,043).

		RD 4		Total
		SÍ	NO	
PA	Normal	4	9	13
	Anormal	3	40	43
Total		7	49	56

Tabla 15. RD en función del PA.

La HbA1c superior a la mediana (6,4%) se asoció con presentar retinopatía diabética en el cuarto año de seguimiento ( $\chi^2=11,14$ ;  $p=0,001$ ; ver figura 69); la asociación entre HbA1c por encima del percentil 80 (7,8%) y la aparición de retinopatía diabética también fue muy significativa ( $\chi^2=20,47$ ;  $p<0,001$ ; ver figura 70). No se encontró relación con ninguno de los demás parámetros analizados.

		RD 4		Total
		SÍ	NO	
HbA1c Año 0	<6,4%	1	50	51
	>6,4%	16	44	60
Total		17	94	111

Tabla 16. Retinopatía diabética en relación con HbA1c

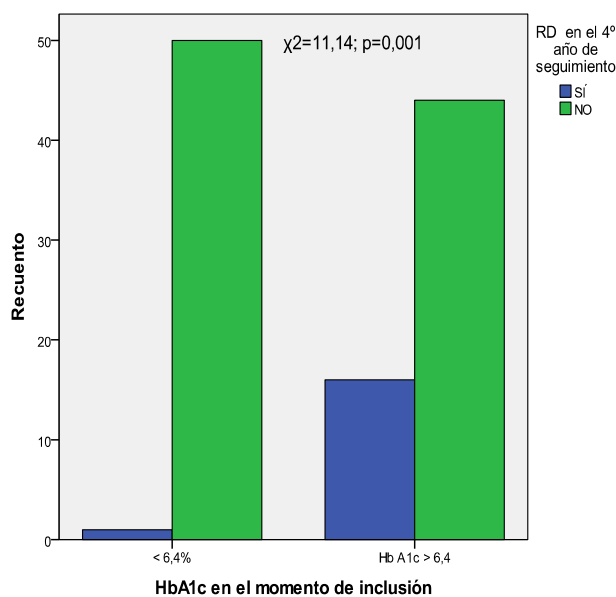


Figura 69

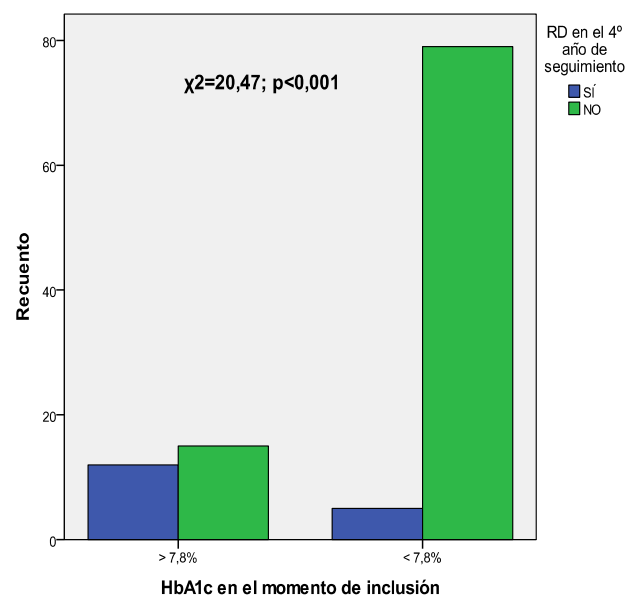


Figura 70

## 2.2. Análisis de los cambios con respecto al momento de inclusión

Al cabo de 4 años la proporción de individuos con tensión arterial sistólica no controlada sigue siendo muy elevada (43,8% frente a 45,26% en la inclusión), sin diferencias entre sexos. Algo

parecido podemos decir de la tensión arterial diastólica, observándose aún un porcentaje 10,22% de la población con tensiones arteriales diastólicas superiores a 90 mmHg frente al 15,4% en el momento de la inclusión. Esta tendencia a la mejoría no llega a alcanzar el nivel de significación estadística ( $0,1 > p > 0,05$ ), al comparar los valores iniciales y los finales de cada paciente mediante una t apareada.

Aún así, al comparar la tensión arterial en el momento de la inclusión con la tensión arterial a los 4 años se aprecia un descenso significativo tanto de la tensión arterial sistólica ( $t=2,14$ ;  $p=0,03$ ; ver figura 71) como de la diastólica ( $t=2,54$ ;  $p=0,012$ ; ver figura 72).

No se observó cambios significativos en el IMC ( $t=1,49$ ; NS) ni en el perímetro abdominal ( $t=1,47$ , NS).

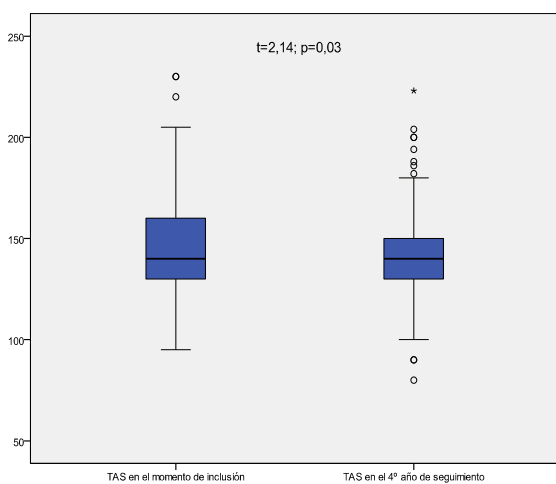


Figura 71

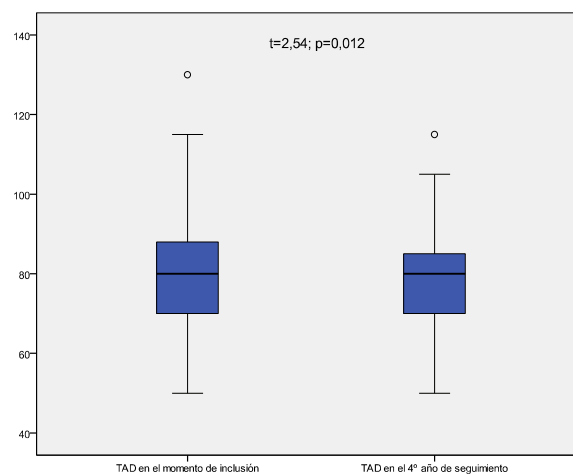


Figura 72

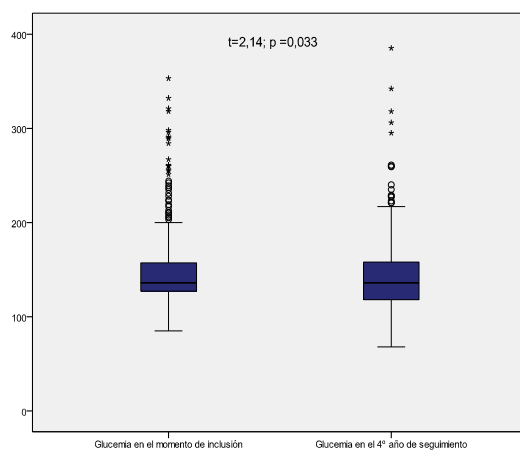


Figura 73

Se observó un descenso significativo de la glucemia ( $t=2,14$ ;  $p=0,033$ ; ver figura 73) y del colesterol total ( $t= 5,84$ ;  $p < 0,001$ ; ver figura 74) pero no del HDL colesterol ni HbA1c ni albuminuria.

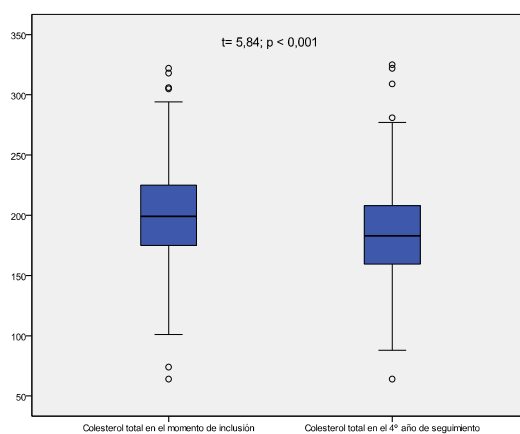


Figura 74

Hay un descenso casi significativo de los niveles de triglicéridos ( $t=1,95$ ;  $p=0,052$ ); ver figura 75. En la tabla 17 mostramos las variaciones comentadas y el valor del test estadístico empleado.

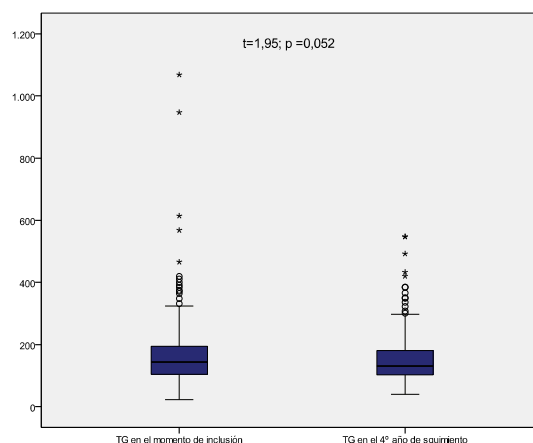


Figura 75



		<b>Media</b>	<b>N</b>	<b>Desviación típica.</b>	<b>p,t</b>
Par 1	TAS Año 0	147,4331	127	25,78931	t=2,14
	TAS Año 4	142,6772	127	22,27743	p=0,03
Par 2	TAD Año 0	82,1190	126	13,15605	t=2,54
	TAD Año 4	78,9841	126	11,36238	p=0,01
Par 3	Col Tot Año 0	211,1985	131	40,89356	t=5,84
	Col Tot Año 4	191,1527	131	40,39716	p<0,001
Par 4	HDL Año 0	52,8034	118	24,97650	t=1,02
	HDL Año 4	51,2534	118	12,00941	p=0,31
Par 5	LDL Año 0	135,1275	120	85,43901	t=4,73
	LDL Año 4	105,7400	120	35,93111	p<0,001
Par 6	Ind LDL/HDL Año 0	2,7986	118	1,97380	t=4,59
	Ind LDL/HDL Año 4	2,1526	118	,85779	p<0,001
Par 7	TG Año 0	164,3150	127	107,14	t=1,95
	TG Año 4	159,5772	127	83,41334	p=0,05
Par 8	Gluc Año 0	150,2000	135	40,96719	t=2,14
	Gluc Año 4	142,0667	135	46,39403	p=0,03
Par 9	Cr Año 0	,7218	130	,16678	t=1,09
	Cr Año 4	1,8617	130	12,29970	p=0,28
Par 10	HbA1c Año 0	6,9505	79	1,82508	t=0,74
	HbA1c Año 4	6,7051	79	1,10997	p=0,46
Par 11	Ac Ur Año 0	5,2056	119	1,55775	t=0,49
	Ac Ur Año 4	5,0852	119	1,34928	p=0,62
Par 12	Albuminuria 24h Año 0	30,3765	17	56,88414	t=0,57
	Albuminuria 24h Año 4	14,8471	17	25,53050	p=0,57
Par 13	FC Año 0	70,2989	87	11,03495	t=1,04
	FC Año 4	70,6897	87	9,98523	p=0,30
Par 14	PA Año 0	105,1724	29	13,16942	t=1,47
	PA Año 4	101,0345	29	13,51318	p=0,15
Par 15	IMC Año 0	31,9327	114	4,83625	t=1,49
	IMC Año 4	31,8184	114	5,26378	p=0,14

Tabla 17. Diferencias en el 4º año de seguimiento con respecto al momento de inclusión (t para muestras relacionadas).

### 2.2.1. Análisis por sexos

Teniendo en cuenta sólo al sexo femenino, al comparar la tensión arterial sistólica en la inclusión con la tensión arterial sistólica a los 4 años encontramos una tendencia a que el descenso sea significativo ( $t= 1,81$ ;  $p=0,072$ ; ver figura 76); mientras que el descenso de la tensión arterial diastólica sí alcanza la significación estadística ( $t=2,45$ ;  $p=0,016$ ; ver figura 77).

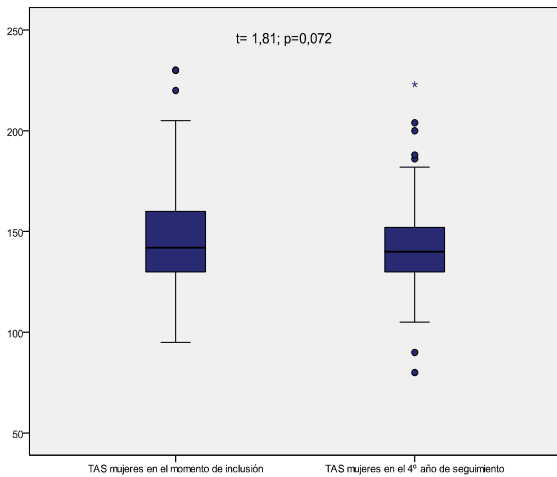


Figura 76

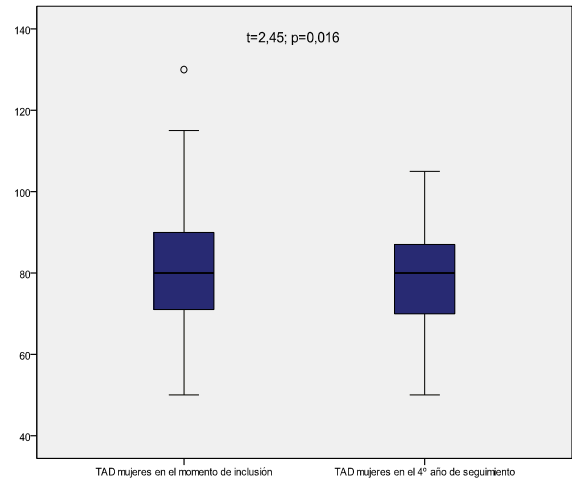


Figura 77

Se aprecia un descenso muy significativo del colesterol total a los 4 años ( $t=5,21$ ;  $p<0,001$ ; ver figura 78), manteniéndose sin cambios los niveles de HDL ( $t=0,65$ , NS) y disminuyendo tanto el LDL ( $t=3,63$ ;  $p<0,001$ ; ver figura 79) como el índice LDL/HDL ( $t=3,48$ ;  $p=0,001$ ; ver figura 80).

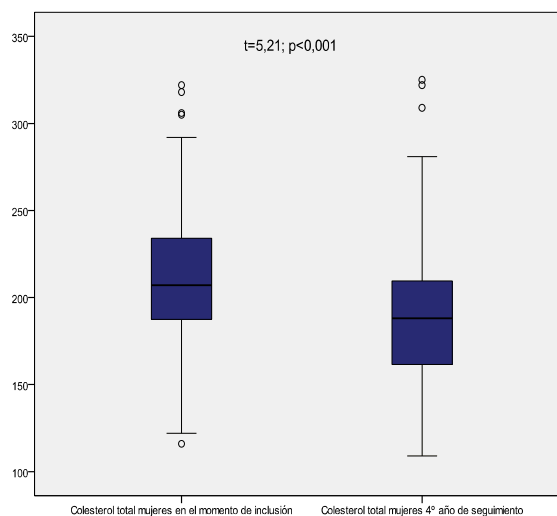


Figura 78

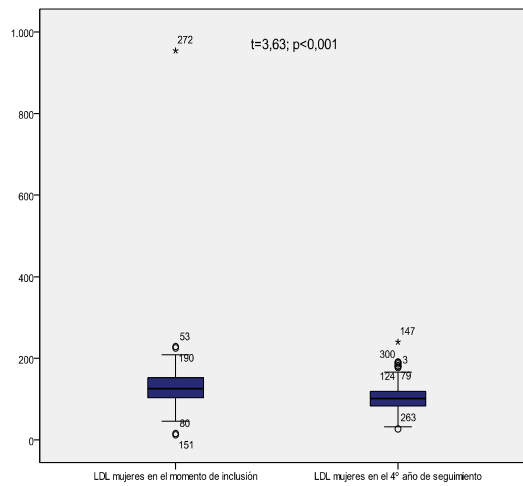


Figura 79

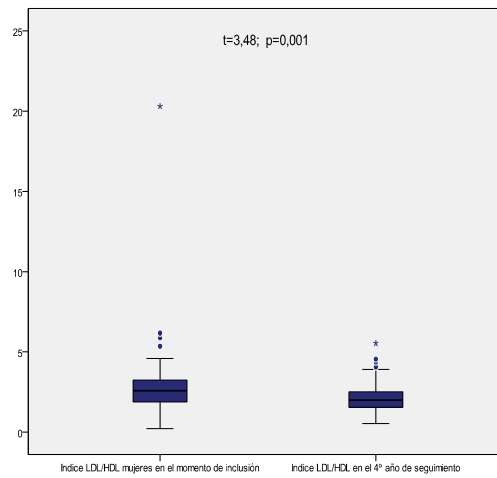


Figura 80

No se observó descensos significativos de la glucemia, la HbA1c, el IMC, los triglicéridos, el ácido úrico, la albuminuria o la frecuencia cardíaca, pero sí se objetivó un descenso significativo en el perímetro abdominal de las mujeres ( $t=2,38$ ;  $p=0,024$ ); ver figura 81.

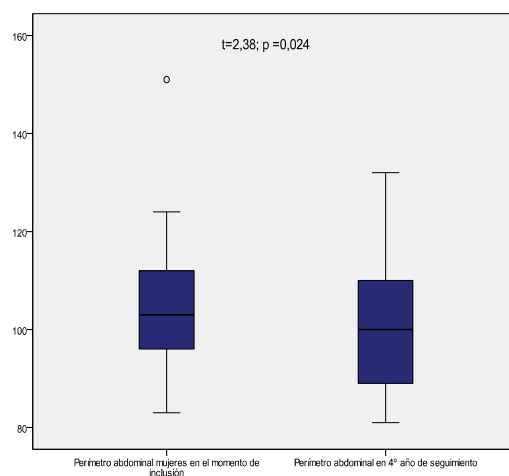


Figura 81

Si consideramos sólo a los varones, no encontramos un descenso significativo ni en las cifras de tensión arterial sistólica ni diastólica al comparar el momento de la inclusión y a los 4 años. En cambio, sí se observó un descenso significativo en los niveles de colesterol total ( $t=3,09$ ;  $p=0,002$ ; ver figura 82), de LDL colesterol ( $t=3,56$ ;  $p=0,001$ ; ver figura 83), en el índice LDL/HDL ( $t=3,22$ ;  $p=0,002$ ; ver figura 84) y también en los niveles de triglicéridos ( $t=2,09$ ;  $p=0,038$ ; ver figura 85).

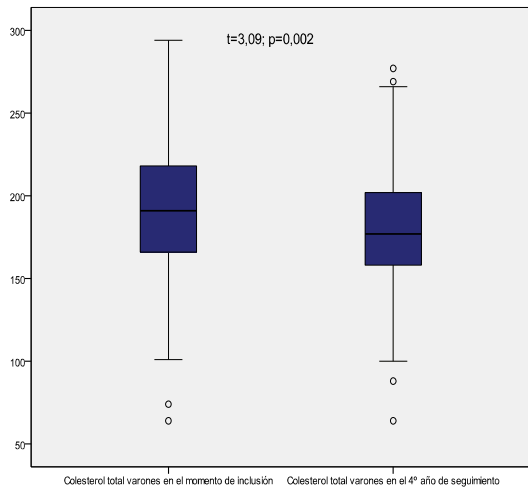


Figura 82

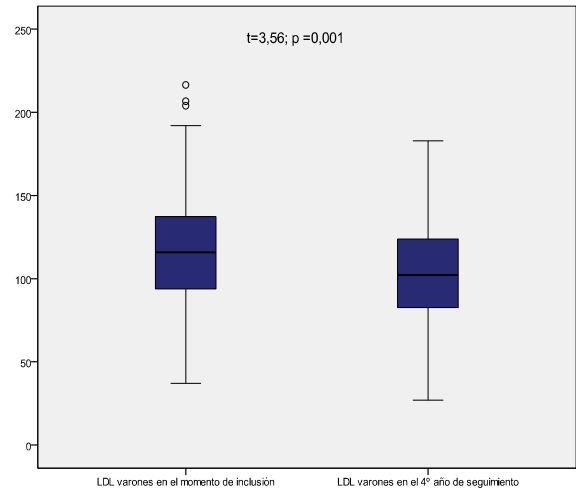


Figura 83

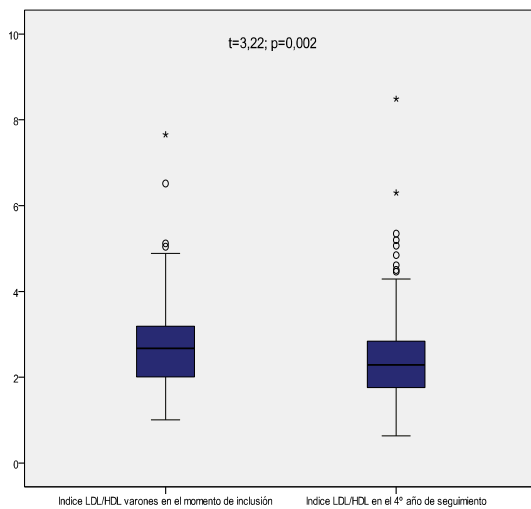


Figura 84

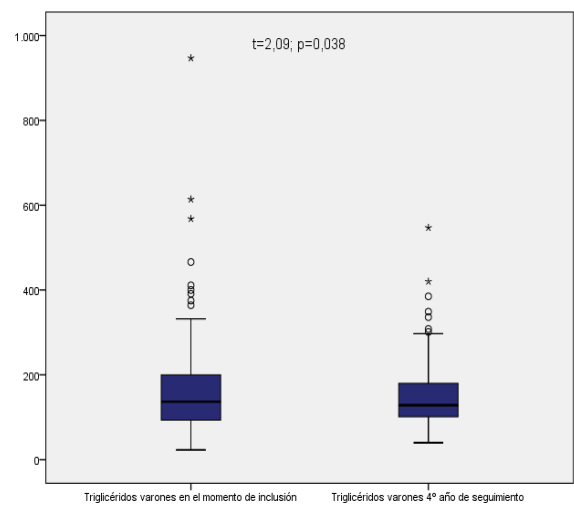


Figura 85

Los niveles de HDL permanecieron sin cambios, al igual que los de glucosa, HbA1c, ácido úrico, albuminuria, frecuencia cardíaca, perímetro abdominal e IMC. Sin embargo, se observó un aumento significativo de las cifras de creatinina ( $t=2,36$ ;  $p=0,02$ ); ver figura 86.

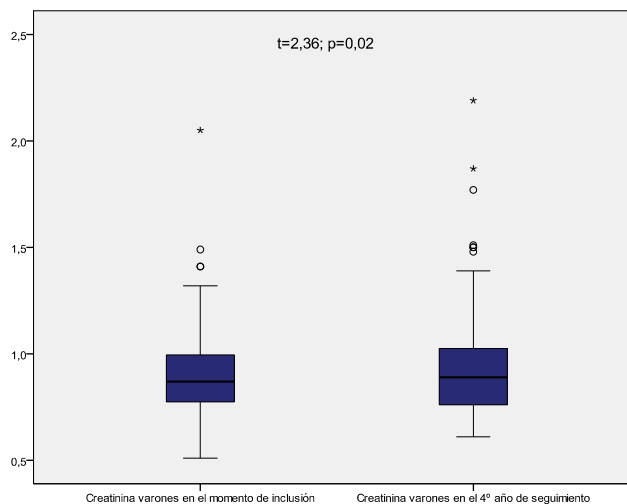


Figura 86

### 2.2.2. Análisis por edad

Si estratificamos la edad de los pacientes en terciles encontramos que a los 4 años de la inclusión en el estudio sigue sin haber diferencias en las cifras de tensión arterial sistólica. No ocurre lo mismo con la tensión arterial diastólica, que es muy inferior en el tercer tercil de edad ( $F=21,96$ ;  $<0,001$ ); ver figura 87. Al analizar el índice de masa corporal se objetiva los pacientes del primer tercil siguen siendo más obesos ( $F=11,38$ ;  $p<0,001$ ); ver figura 88. Tanto el colesterol total ( $F= 3,48$ ;  $p =0,032$ ) como la glucemia ( $F=4,21$ ;  $p =0,016$ ) eran más bajos en el grupo de mayor edad; ver figura 89 y 90.

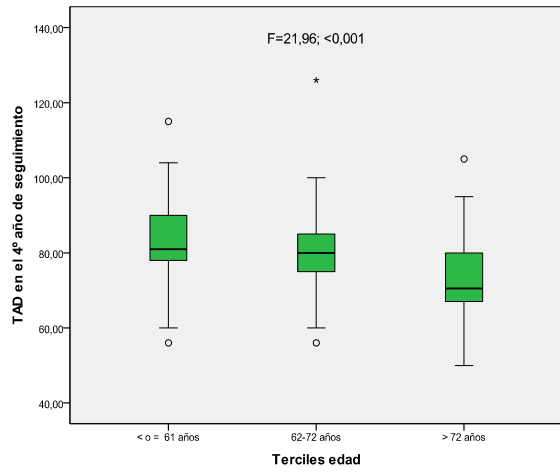


Figura 87

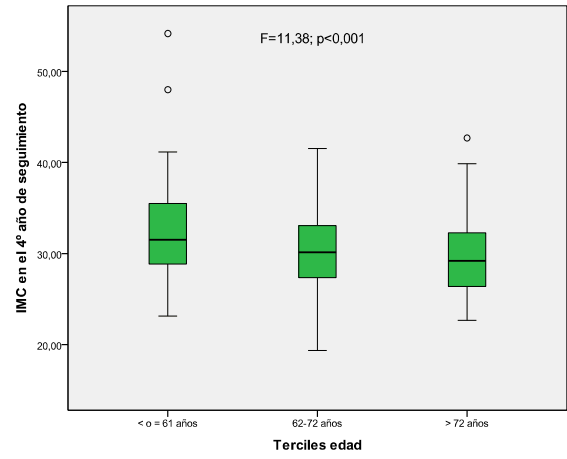


Figura 88

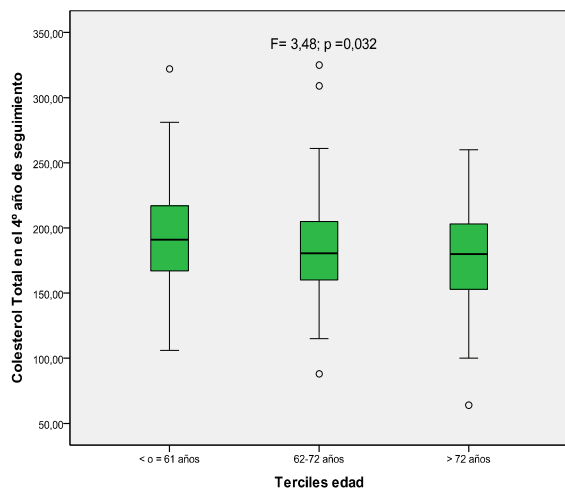


Figura 89

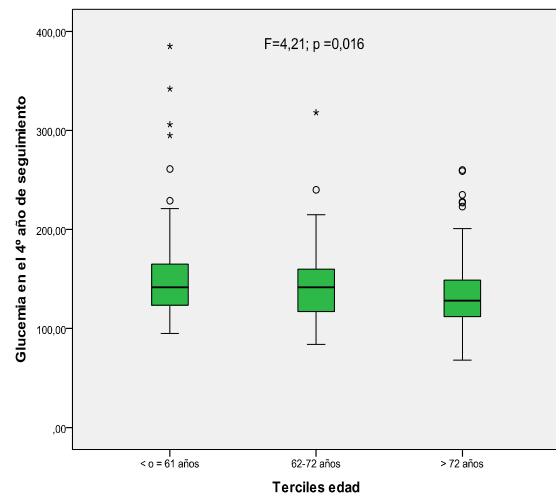


Figura 90

### **3. Resultados a los 8 años de seguimiento**

#### **3.1. Descripción de la muestra a los 8 años**

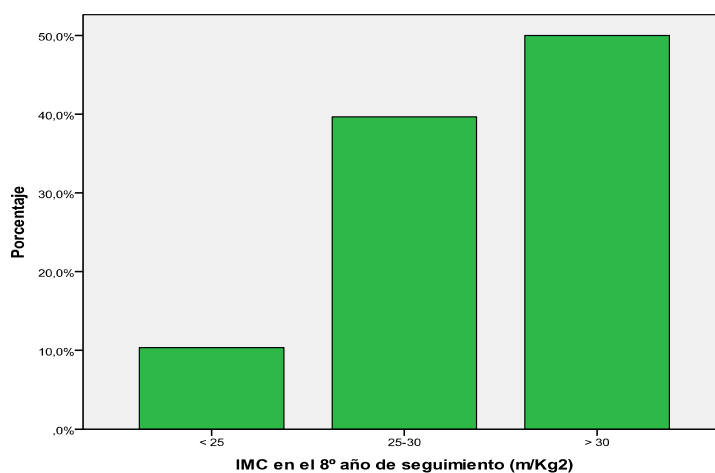
##### **3.1.1 Hipertensión arterial**

A los 8 años de la inclusión en el estudio, 52 mujeres de un total de 93 (un 55,91%) tenían tensión arterial sistólica por encima de 140 mmHg; de hecho, el percentil 75 de la muestra femenina se sitúa en 153 mmHg. Con respecto a la tensión arterial diastólica, sólo 8 de 93 mujeres, es decir, el 8,60% seguían con tensión arterial diastólica superior a 90 mmHg correspondiendo el percentil 75 a 83,5 mmHg.

Con respecto a los varones, el 39,36% tenía cifras de tensión arterial sistólica superiores a 140 mmHg y el percentil 75 correspondía a 150 mmHg. Por encima de 90 mmHg de tensión arterial diastólica sólo había 8 varones de un total de 94 (8,51%) y el percentil 75 correspondía a 85 mmHg.

##### **3.1.2. Obesidad**

A los 8 años el índice de masa corporal fue determinado en 88 mujeres y 86 hombres. La población incluida seguía siendo mayoritariamente obesa. El valor medio del IMC era de  $30,40 \pm 4,54$  Kg/m<sup>2</sup>. Sólo 18 de 174, el 10,52% tenían un IMC menor de 25; 66 más (38,60%) presentaban sobrepeso (IMC entre 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup>) y el resto, 50,88%, eran obesos, de ellos 6 dentro del rango calificado como obesidad mórbida (3,51%); ver figura 91.



*Figura 91*

Las mujeres tenían valores de masa corporal significativamente superiores ( $31,19 \pm 4,60$ ) que los hombres ( $29,59 \pm 4,34$ )  $t=2,36$ ;  $p=0,019$  (ver figura 92). De hecho, 12 mujeres de un total de 88 (el 13,63%) tenían un IMC  $> 35$  kg/m<sup>2</sup> frente a 6 varones de un total de 86 ( $\chi^2= 1,40$ ; NS), siendo esta asociación no significativa; y de los 6 pacientes con obesidad mórbida, 3 eran mujeres.

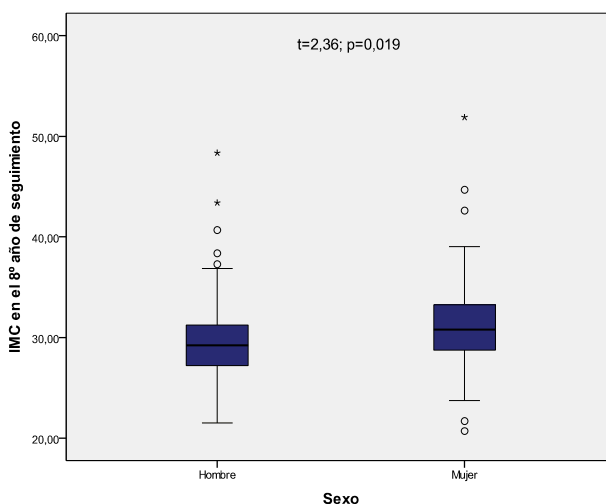


Figura 92

### 3.1.3. Parámetros bioquímicos

En este punto del análisis los varones seguían teniendo niveles de colesterol significativamente más bajos ( $173,83 \pm 40,99$  mg/dL vs  $186,00 \pm 35,12$  mg/dL;  $t= 2,23$ ;  $p = 0,027$ ; ver figura 93); sigue sin haber diferencias en los niveles de LDL colesterol, pero sí en los de HDL colesterol, mucho más elevado en mujeres  $51,49 \pm 16,26$  Vs  $46,10 \pm 13,02$  en hombres ( $t = 2,53$ ;  $p = 0,012$ ; figura 94). No hubo diferencias tampoco en el índice HDL/LDL ni en los niveles de triglicéridos. En el análisis a los 8 años de seguimiento 59 de 96 hombres (61,46%) frente a 49 de 95 mujeres (51,58%) presentan cifras de HDL colesterol por encima de los límites considerados de riesgo. Estas proporciones son similares a las observadas a los 4 años, pero sin diferencias significativas. También, 16 de 87 varones (18,39%) y 19 de 92 mujeres (20,65%) tenían cifras de



HbA1c por encima del percentil 80 (mayor de 8,2%). Estas proporciones no son significativamente diferentes. Las cifras del percentil 80 en el momento de la inclusión, a los 4 años y a los 8 años de seguimiento son similares por lo que hemos hecho el análisis estadístico utilizando el percentil 80 en cada momento y no definiendo previamente un valor concreto común a los 3 puntos.

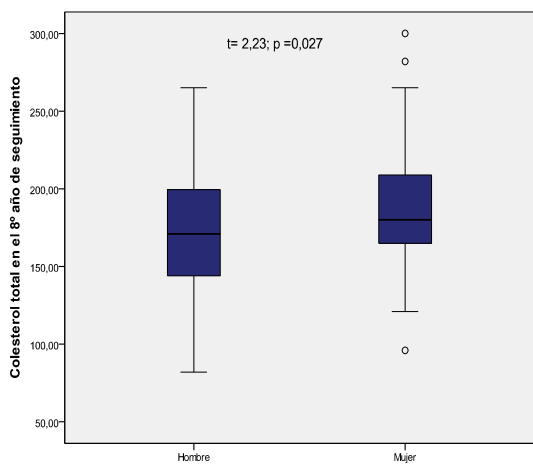


Figura 93

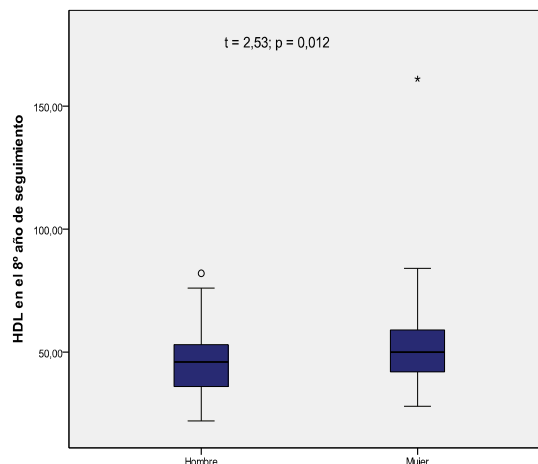


Figura 94

### 3.1.4 Microalbuminuria

A los 8 años el 22,2% presentaba microalbuminuria y 4 de ellos, macroalbuminuria. No se encontró relación con ninguna de las variables analizadas.

### 3.1.5. Retinopatía diabética

A los 8 años, 20 pacientes de los que continuaron seguimiento tenían retinopatía diabética (un 17,5%). Nuevamente, la presencia de una HbA1c superior a la mediana se relacionó con el hecho de presentar retinopatía (test de Fisher 0,008); ver tabla 18. No se encontró relación con ninguno de los demás parámetros analizados.

		RD 8		Total
		SÍ	NO	
Mediana HbA1c	1,00	1	29	30
	2,00	8	18	26
Total		9	47	56

Tabla 18. Retinopatía diabética en relación con HbA1c

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,773 <sup>a</sup>	1	,005		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	5,872	1	,015		
Razón de verosimilitudes	8,510	1	,004		
Estadístico exacto de Fisher				,008	,007
Asociación lineal por lineal	7,634	1	,006		
N de casos válidos	56				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,18.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 19. Prueba Chi-cuadrado para retinopatía diabética a los 8 años de seguimiento y HbA1c en el momento de inclusión.

### 3.2. Análisis de los cambios con respecto al momento de inclusión

Por lo tanto, al cabo de 8 años la proporción de individuos con tensión arterial sistólica no controlada sigue siendo muy elevada: 78 pacientes de un total de 187 (41,71% frente a 45,26% en la inclusión). Algo parecido podemos decir de la tensión arterial diastólica, observándose aún un porcentaje de 8,56% de la población con tensiones arteriales diastólicas superiores a 90 mmHg frente al 15,4% en el momento de la inclusión.

Así, al comparar la tensión arterial en el momento de la inclusión con la tensión arterial a los 8 años se aprecia un descenso significativo tanto de la tensión arterial sistólica ( $t= 2,07$ ;  $p=0,039$ ; ver figuras 95 y 96) como de la diastólica ( $t=3,92$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 97 y 98).

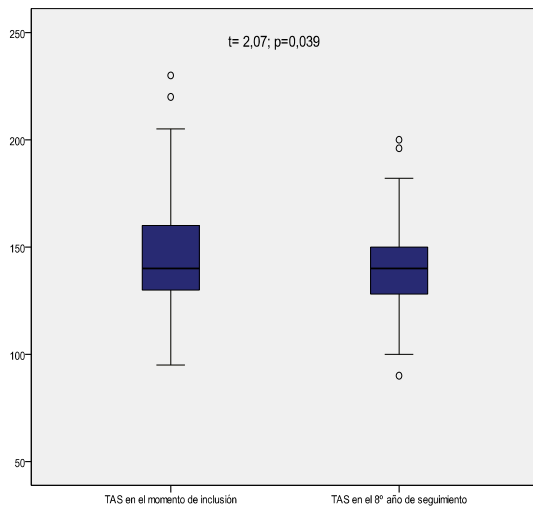


Figura 95

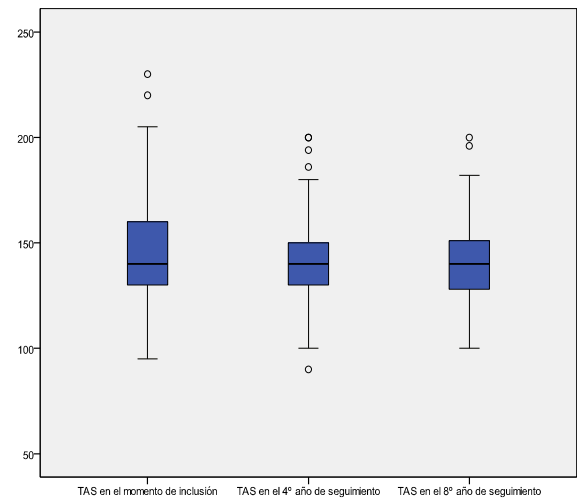


Figura 96

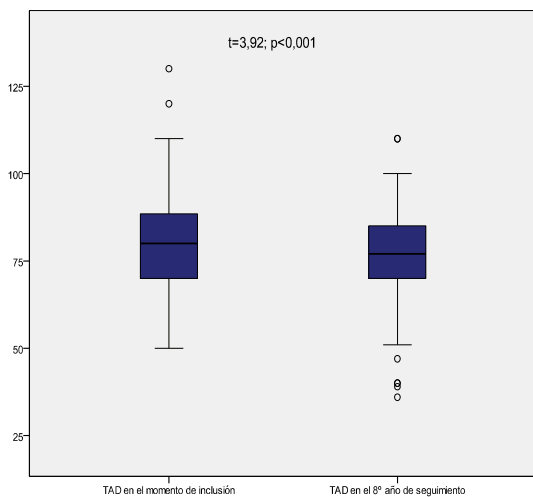


Figura 97

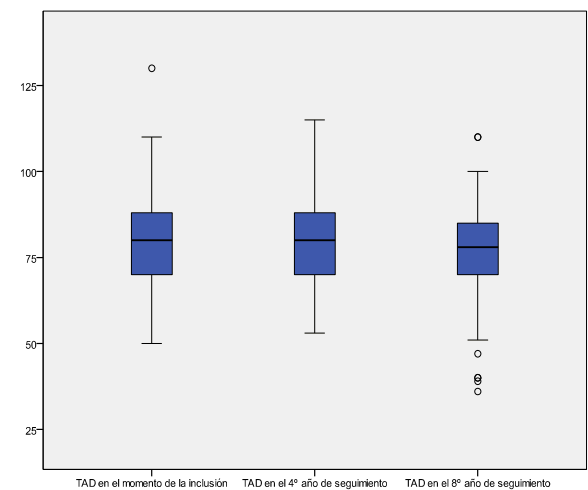


Figura 98

Se aprecia un descenso muy significativo en los niveles de colesterol ( $t=8,37$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 99 y 100) y de LDL colesterol ( $t=5,30$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 101 y 102).

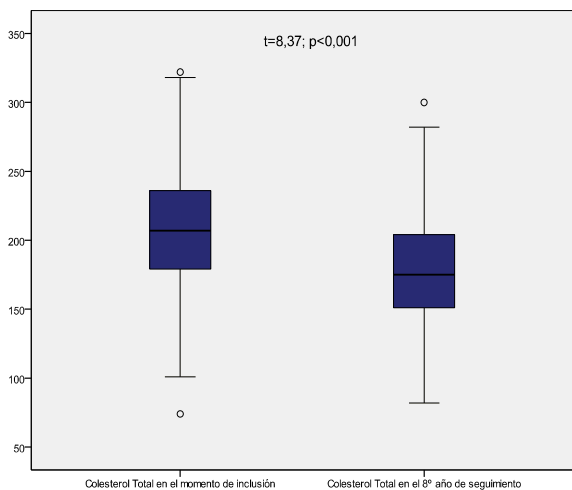


Figura 99

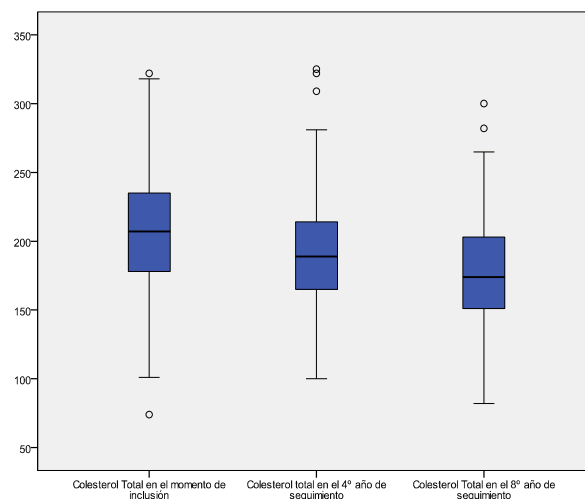


Figura 100

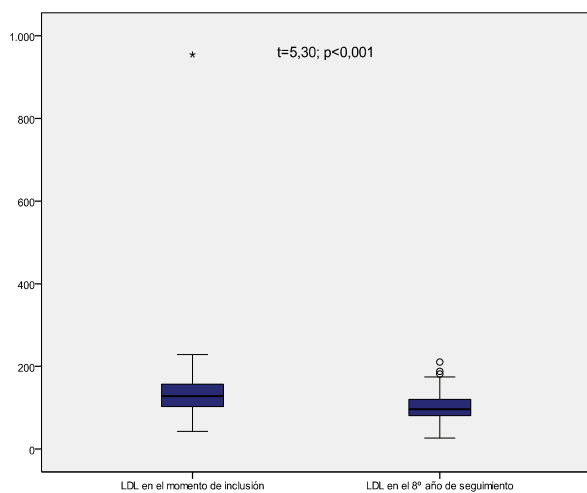


Figura 101

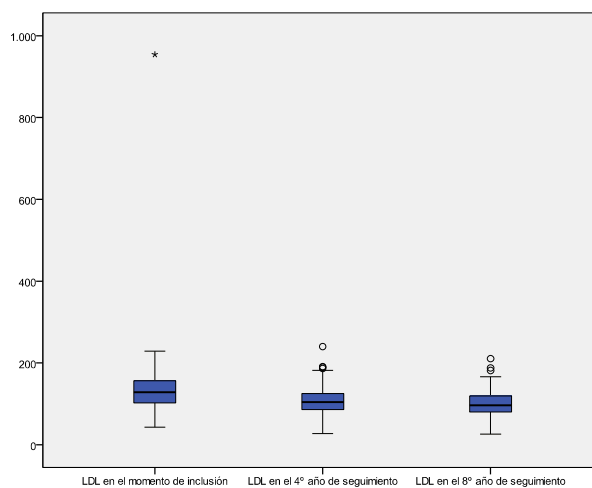


Figura 102

Sin embargo, no hubo diferencias en los niveles de HbA1c, albuminuria, glucemia basal o triglicéridos. Hubo una tendencia que no llegó a alcanzar el nivel de significación estadística a un descenso del IMC ( $t=1,91$ ;  $p=0,06$ ); ver figuras 103 y 104.

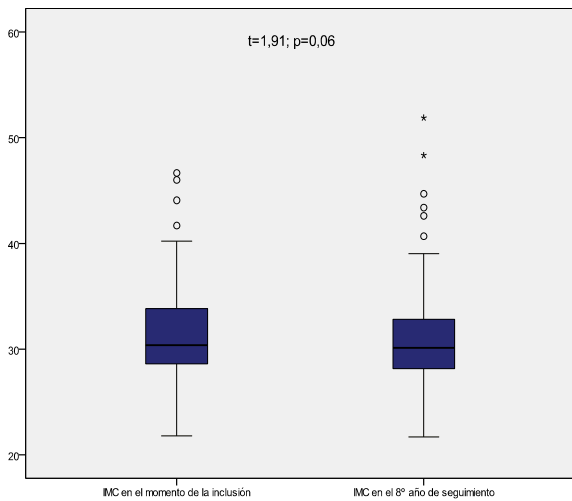


Figura 103

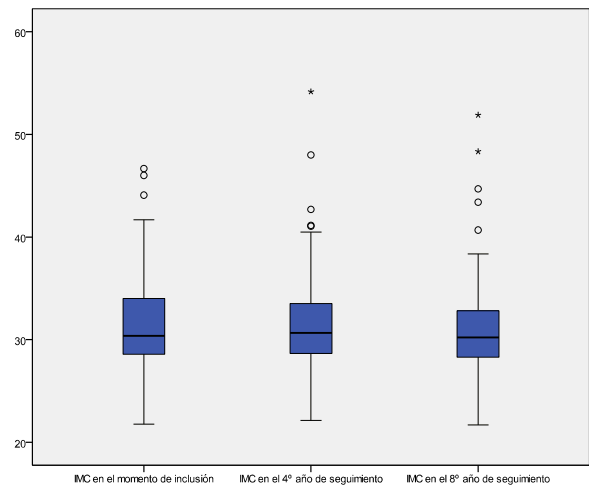


Figura 104

### 3.2.1. Análisis por sexo

Teniendo en cuenta sólo al sexo femenino, a comparar la tensión arterial sistólica en la inclusión con la tensión arterial sistólica a los 8 años encontramos que el descenso es significativo ( $t=2,93$ ;  $p=0,004$ ; ver figuras 105 y 106), al igual que el descenso de la tensión arterial diastólica ( $t=4,62$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 107 y 108).

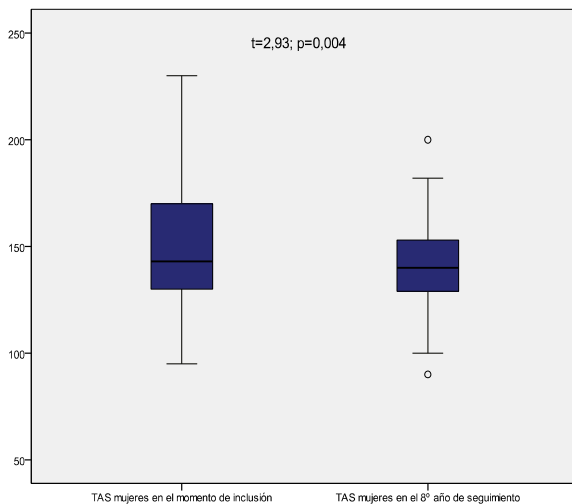


Figura 105

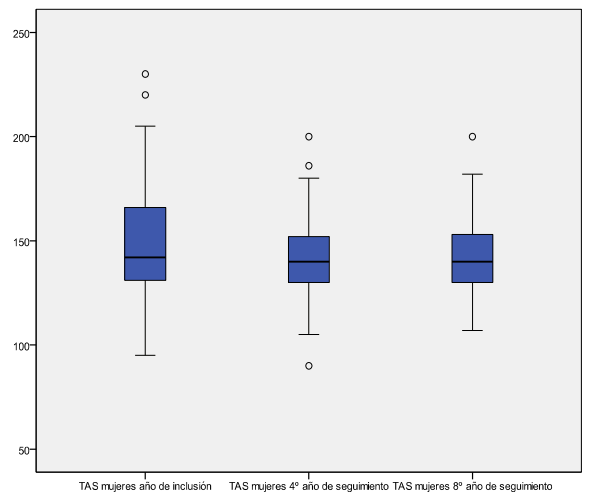


Figura 106

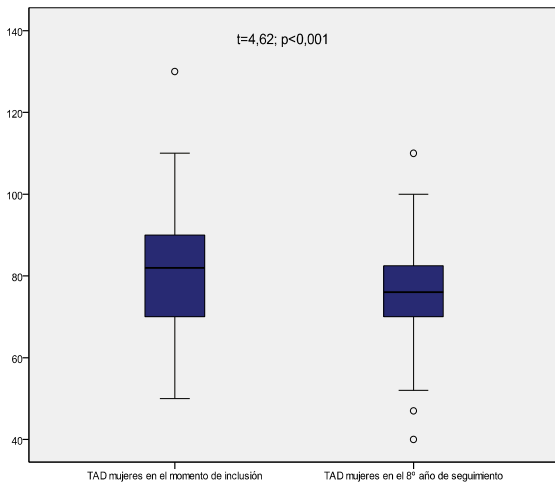


Figura 107

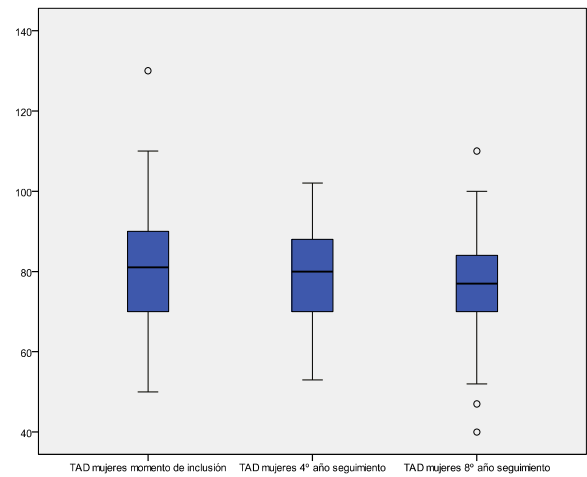


Figura 108

Se aprecia también un descenso muy significativo del colesterol total a los 8 años ( $t=6,20$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 109 y 110), manteniéndose sin cambios los niveles de HDL ( $t=0,88$ ; NS) y disminuyendo tanto el LDL colesterol ( $t=3,34$ ;  $p=0,001$ ; ver figuras 111 y 112) como el índice LDL/HDL ( $t=2,68$ ;  $p=0,009$ ; ver figuras 113 y 114).

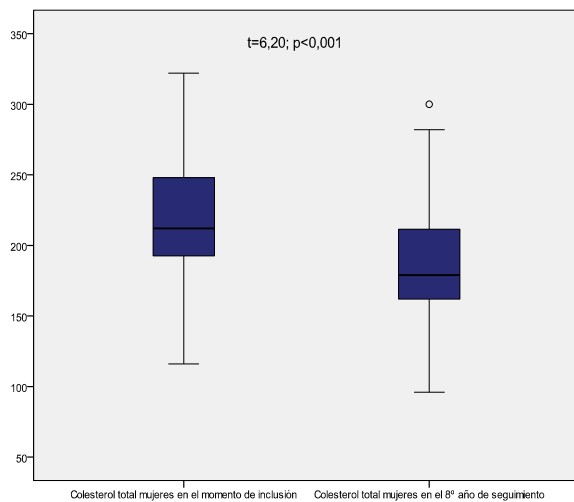


Figura 109

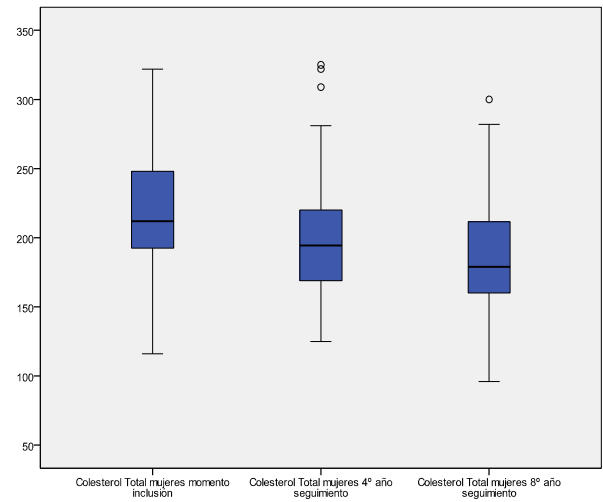


Figura 110

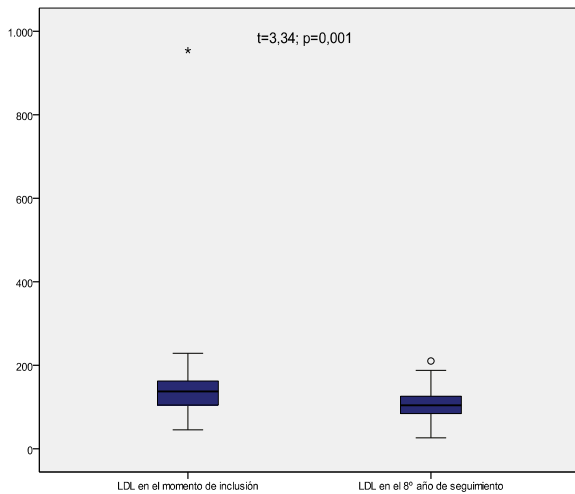


Figura 111

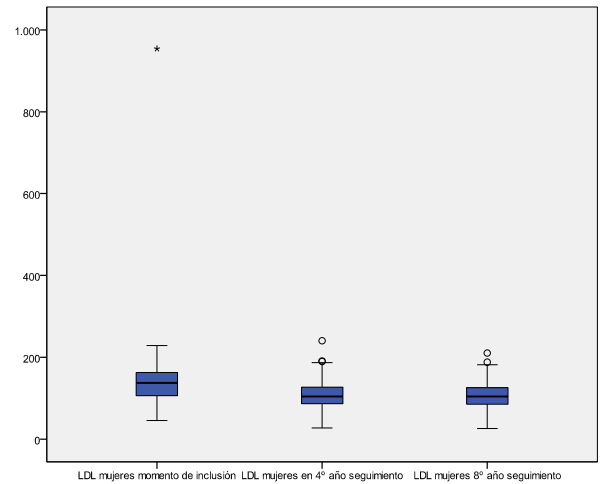


Figura 112

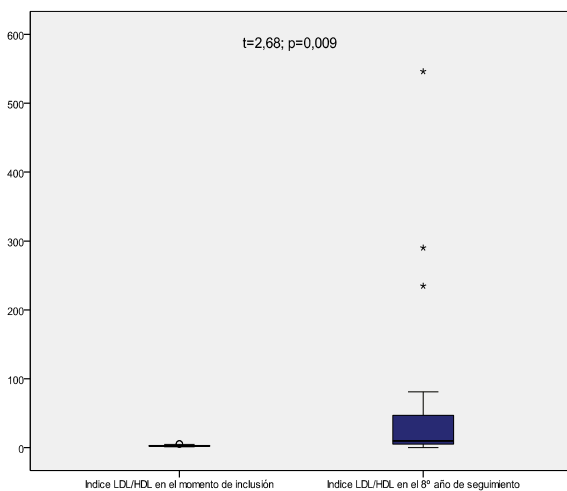


Figura 113

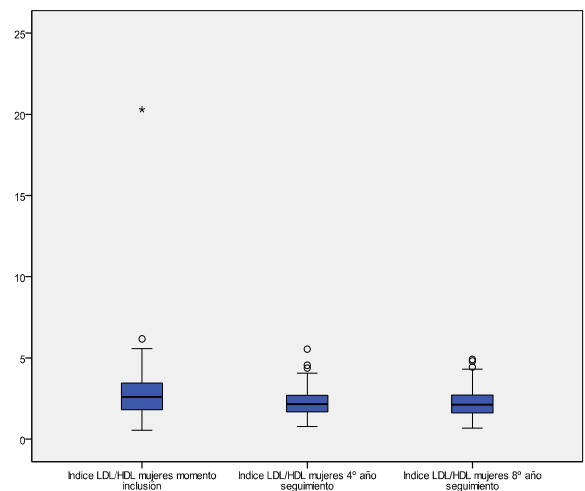


Figura 114

Los niveles de glucosa permanecieron sin cambios, al igual que los de HbA1c, ácido urico, creatinina, frecuencia cardíaca y el perímetro abdominal. Sin embargo, sí se observó un descenso significativo del IMC al comparar el momento de la inclusión con el seguimiento a 8 años ( $t=2,03$ ;  $p=0,046$ ); ver figuras 115 y 116.

En este punto no se encontró diferencias en el cambio de niveles de triglicéridos ( $t=0,09$ ; NS).

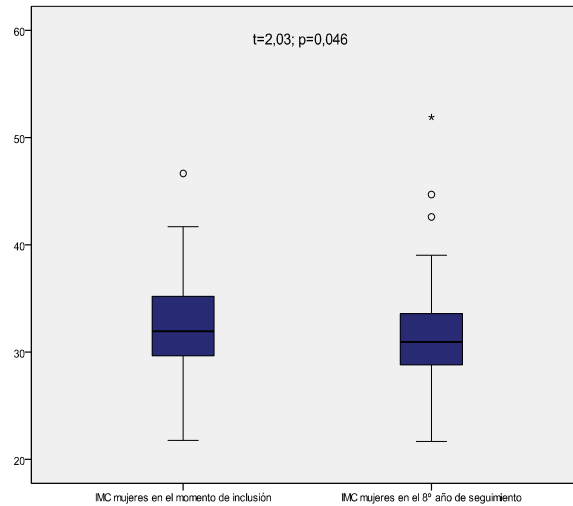


Figura 115

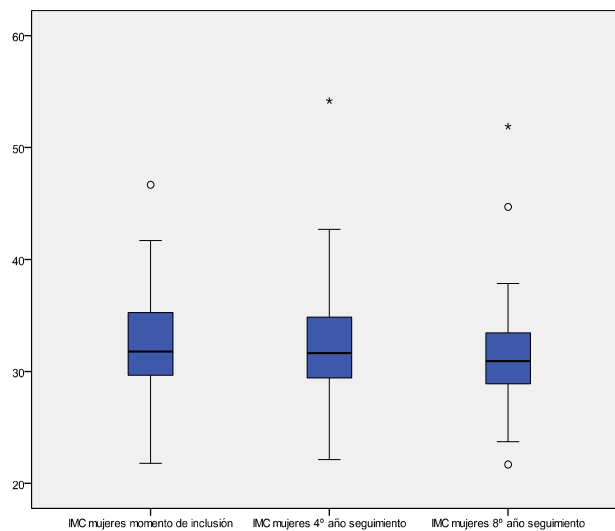


Figura 116

Si consideramos sólo a los varones, no encontramos un descenso significativo ni en las cifras de tensión arterial sistólica ni diastólica al comparar el momento de la inclusión y a los 8 años. En cambio, sí se observó un descenso significativo en los niveles de colesterol total ( $t=5,61$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 117 y 118), de LDL colesterol ( $t=6,03$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 119 y 120), en el índice LDL/HDL ( $t=4,79$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 121 y 122), pero en este punto tampoco se encontró diferencias en el cambio de niveles de triglicéridos ( $t=1,53$ ; NS).



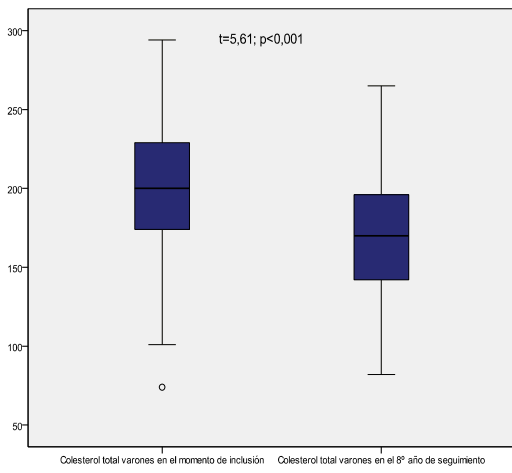


Figura 117

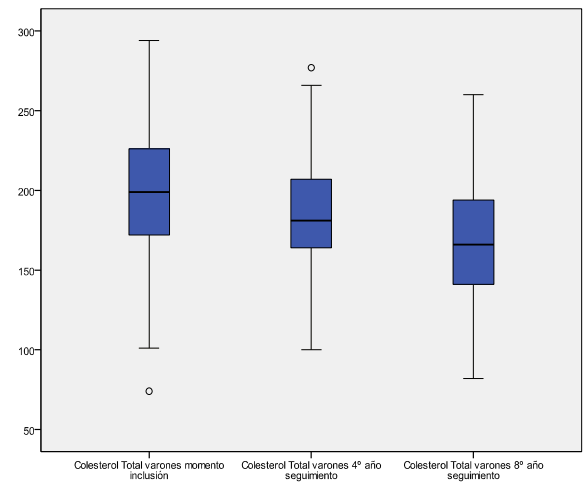


Figura 118

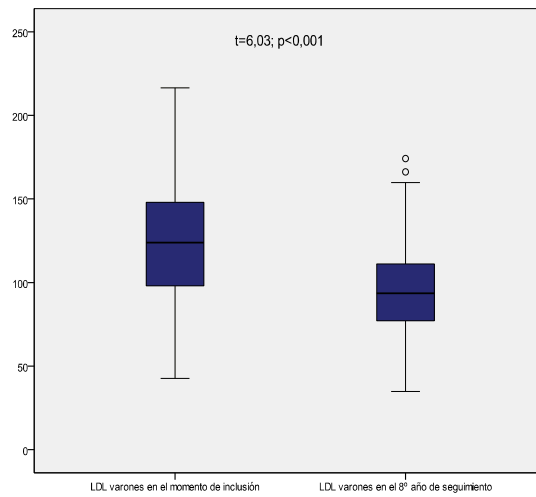


Figura 119

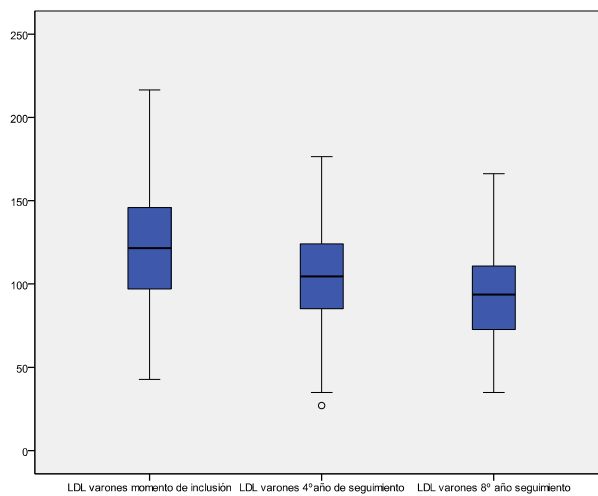


Figura 120

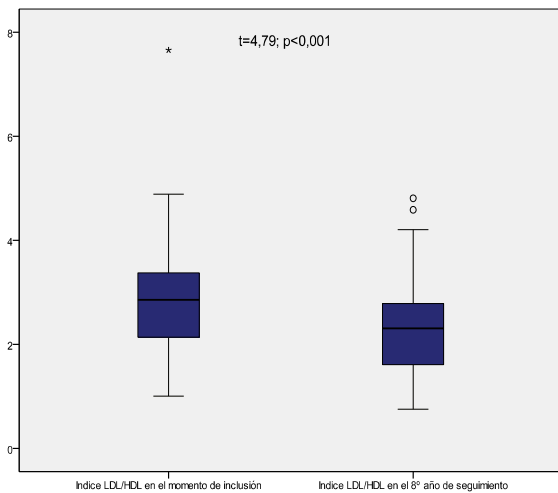


Figura 121

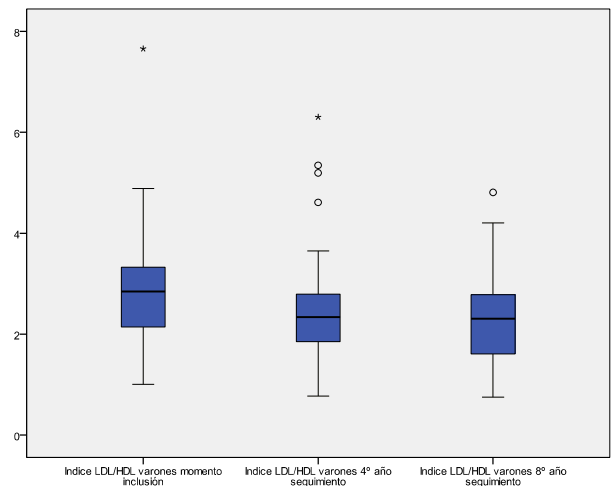


Figura 122

Los niveles de HDL permanecieron sin cambios, al igual que los de glucosa, ácido úrico, creatinina, frecuencia cardíaca, albuminuria, perímetro abdominal e IMC. Sin embargo, se observó un incremento casi significativo de las cifras de HbA1c ( $t=1,98$ ;  $p=0,054$ ); ver figuras 123 y 124.

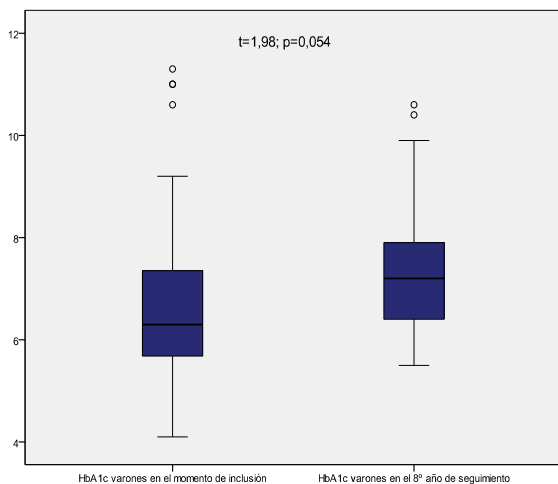


Figura 123

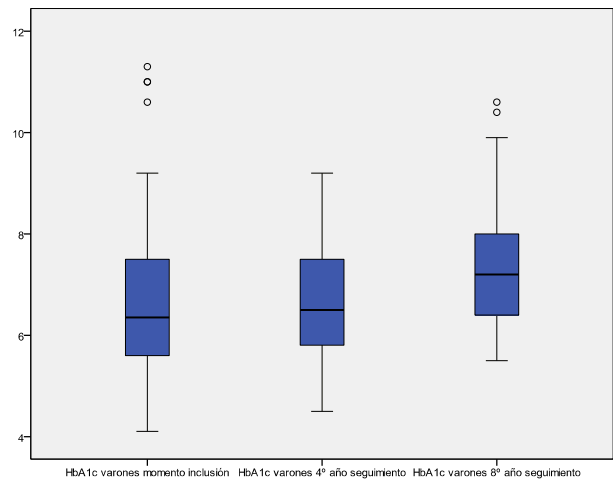


Figura 124

### 3.2.2. Análisis por edad

Si estratificamos la edad de los pacientes en terciles encontramos que a los 8 años de la inclusión en el estudio sigue sin haber diferencias en las cifras de tensión arterial sistólica. Existen diferencias en la tensión arterial diastólica, en los tres grupos de edad, estando mejor controlada en

el tercer tercil ( $F=8,41$ ;  $<0,001$ ; ver figura 125). Al analizar el índice de masa corporal se objetiva los pacientes del primer tercil siguen siendo más obesos ( $F=9,20$ ;  $p<0,001$ ; ver figura 126).

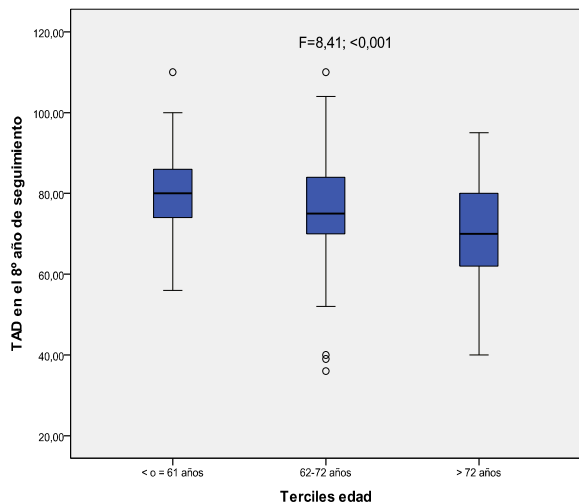


Figura 125

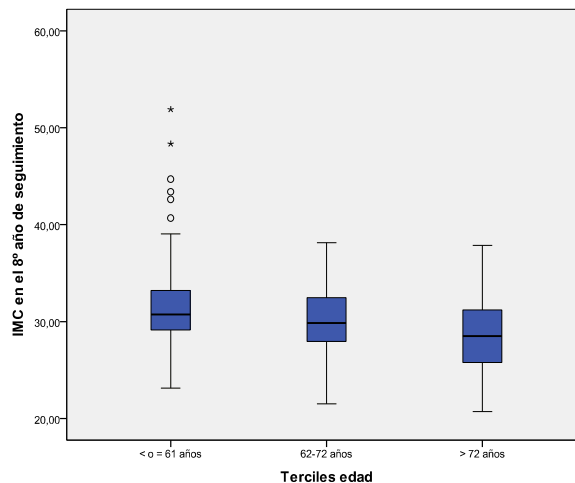


Figura 126

Las variables determinadas a los 8 años que guardan relación con los grupos etarios son aquellas relacionadas con el colesterol, como vemos en la tabla siguiente:

ANOVA		Suma de				
		cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Colesterol Total Año 8	Inter-grupos	12966,079	2	6483,040	4,511	0,012
	Intra-grupos	277378,630	193	1437,195		
	Total	290344,709	195			
HDLAño8	Inter-grupos	1692,463	2	846,232	3,913	0,019
	Intra-grupos	40652,703	188	216,238		
	Total	42345,166	190			
LDLAño 8	Inter-grupos	8001,593	2	4000,797	4,025	0,008
	Intra-grupos	186885,895	188	994,074		
	Total	194887,489	190			
Ind LDL/HDLAño8	Inter-grupos	7,513	2	3,757	4,965	0,022
	Intra-grupos	142,244	188	,757		
	Total	149,757	190			

Tabla 20. Todos los valores se encuentran más elevados en el grupo de menor edad.

### 3.2.3. Evolución de los parámetros a lo largo del estudio (análisis de medidas repetidas)

Presentamos a continuación la evolución de los principales parámetros analizados en este estudio en relación con el sexo. Debido a que el número de casos con seguimiento de 12 años y superiores es reducido, presentamos únicamente los datos en el momento de la inclusión, a los 4 años y a los 8 años.

En cuanto a la hipertensión arterial sistólica los resultados que observamos para ambos sexos se expresan en la figura siguiente, existiendo diferencias significativas en la tensión arterial inicial como ya comentamos ( $F=4,42$ ,  $p=0,037$ ) y en el comportamiento en ambos sexos ( $F= 3,89$ ;  $p=0,05$ ); ver figura 127.

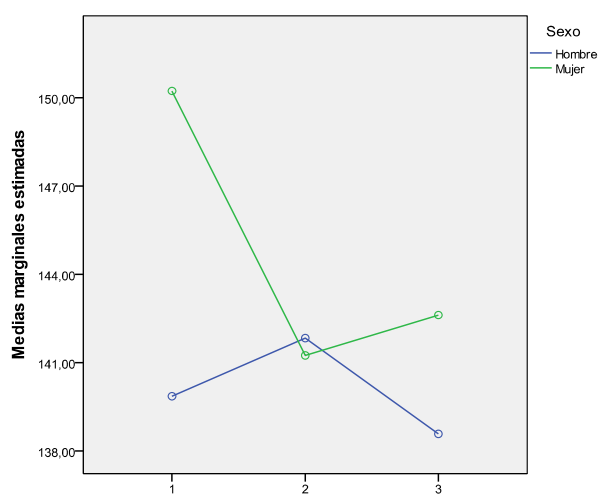


Figura 127

El comportamiento de la hipertensión arterial diastólica es el siguiente, no habiendo diferencias entre sexos ( $F=0,31$ , NS) pero sí en el cambio ( $F=11,42$ ;  $p=0,001$ ); ver figura 128.

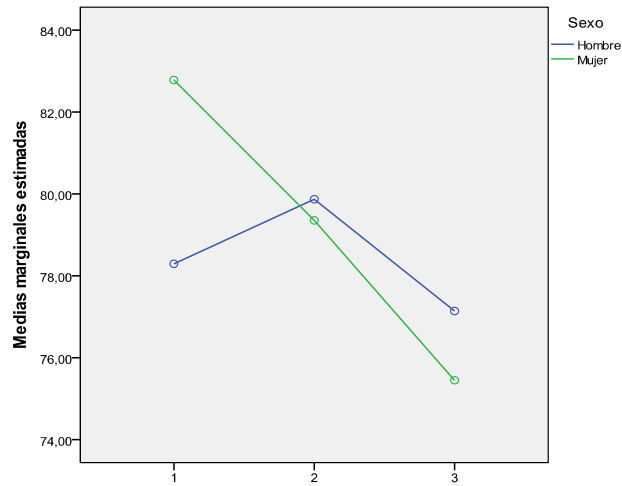


Figura 128

El comportamiento de la HbA1c muestra un ascenso en el tercer punto después de un descenso inicial ( $F=2,85$ ;  $p=0,095$ ); ver figura 129. No hay diferencias entre sexos ( $F=0,95$ ; NS).

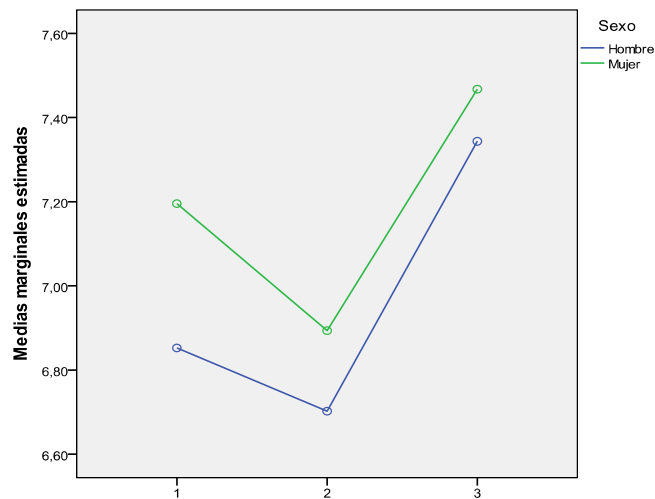


Figura 129

El IMC muestra el comportamiento siguiente, observándose una tendencia a la mejoría en

ambos grupos ( $F=3,69$ ;  $p=0,057$ ) y con diferencias entre sexos ( $F=5,36$ ;  $p=0,022$ ); ver figura 130.

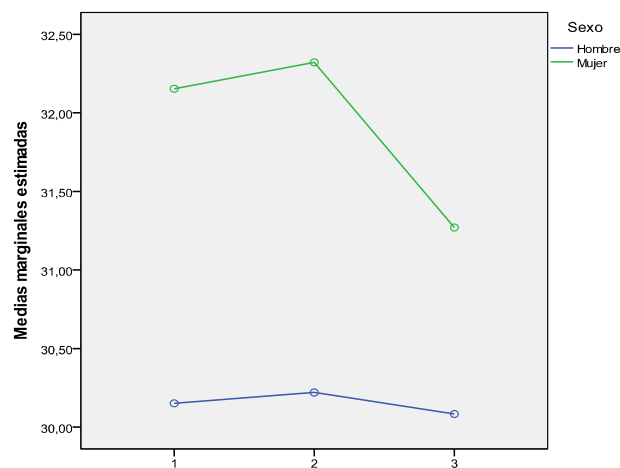


Figura 130

Existe mejoría clara de las cifras de colesterol a lo largo del estudio ( $F=69,45$ ;  $p<0,001$ ), observándose también diferencias entre hombres y mujeres ( $F=13,28$ ;  $p=0,004$ ); ver figura 131.

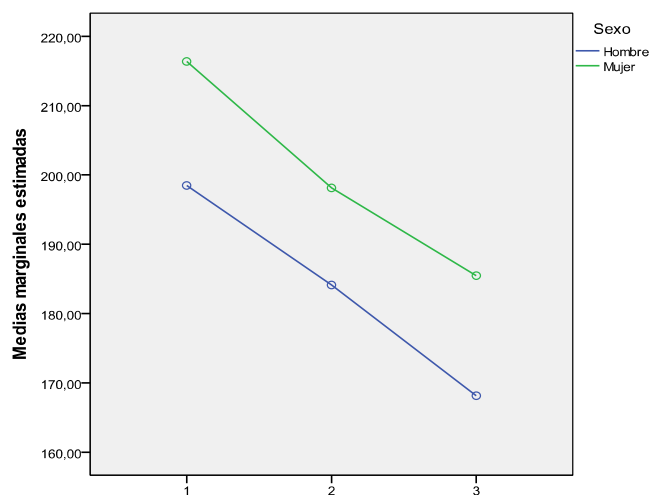


Figura 131

Las cifras de creatinina ascienden a lo largo del estudio ( $F=7,23$ ;  $p=0,008$ ) y hay diferencias entre sexos ( $F=11,74$ ;  $p=0,001$ ); ver figura 132.

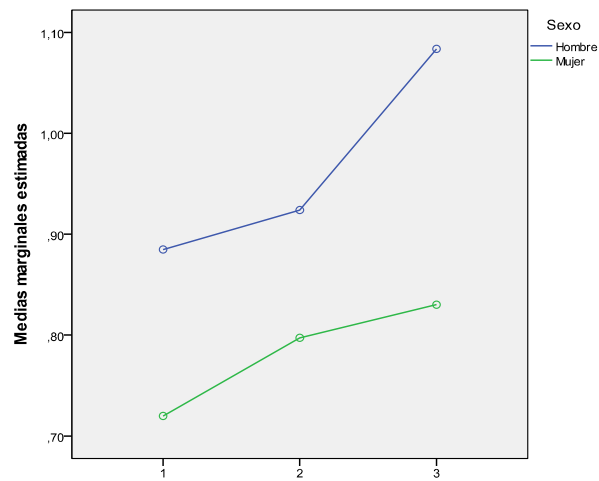


Figura 132

El cambio de los valores de ácido úrico no es significativo ( $F=0,63$ ;  $p=0,43$ ) ni existen diferencias entre sexos ( $F=0,78$ ;  $p=0,38$ ); ver figura 133.

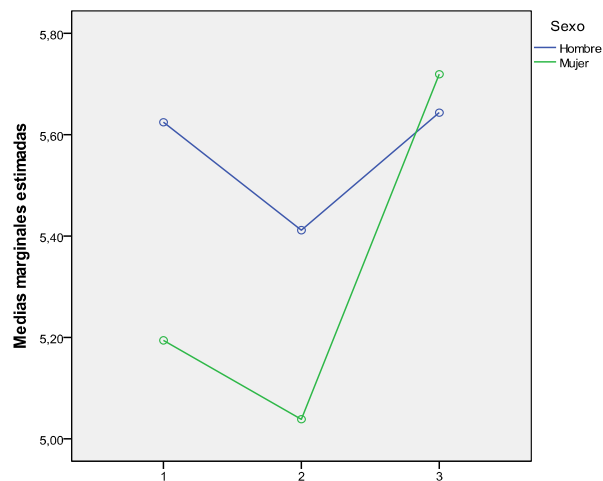


Figura 133

Los niveles de LDL mejoran a lo largo del seguimiento ( $F=26,21$ ;  $p<0,001$ ) y hay diferencias entre sexos ( $F=6,64$ ;  $p=0,011$ ); ver figura 134. No observamos cambios significativos en el perímetro abdominal ( $p>0,10$ ).

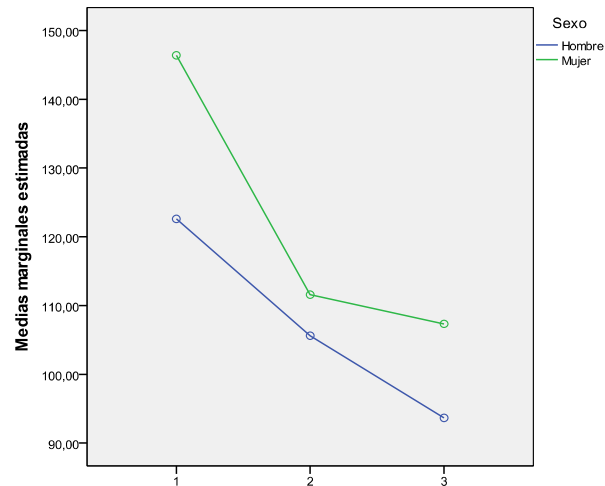


Figura 134

#### **4. Resultados a los 12 años de seguimiento**

##### **4.1. Descripción de la muestra a los 12 años**

##### **4.1.1. Hipertensión arterial**

Noventa y nueve pacientes continuaron siendo vistos al cabo de 12 años. No encontramos diferencias entre cifras de tensión arterial sistólica ni diastólica entre varones y mujeres. A los 12 años de la inclusión en el estudio, 20 mujeres de un total de 54 (un 37,04%) tenían tensión arterial sistólica por encima de 140 mmHg; de hecho, el percentil 75 de la muestra femenina se sitúa en 150 mmHg. Con respecto a la tensión arterial diastólica, sólo 2 de 54 mujeres, es decir, el 3,7% seguían con tensión arterial diastólica superior a 90 mmHg correspondiendo el percentil 75 a 81 mmHg.

Con respecto a los varones, 15 de 45, el 33,33% tenía cifras de tensión arterial sistólica superiores a 140 mmHg y el percentil 75 correspondía a 149 mmHg. Por encima de 90 mmHg de tensión arterial diastólica sólo había 5 varones de un total de 45 (11,11%) y el percentil 75 correspondía a 85,5 mmHg.



#### 4.1.2. Obesidad

A los 12 años el índice de masa corporal fue determinado en 51 mujeres y 42 hombres. La población incluida seguía siendo mayoritariamente obesa. El valor medio del IMC era de  $29,77 \pm 4,85$  Kg/m<sup>2</sup>. 16 de 93 (el 17,20%) tenían un IMC menor de 25; 33 más (35,48%) presentaban sobrepeso (IMC entre 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup>) y el resto, 47,32%, eran obesos, de ellos 3 dentro del rango calificado como obesidad mórbida (3,20%); ver figura 135.

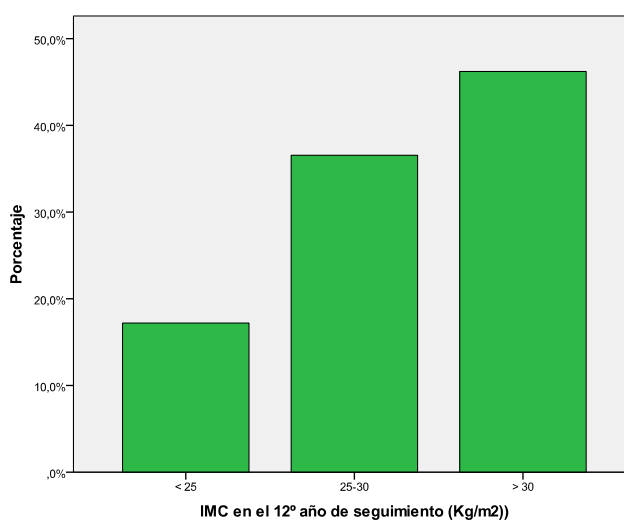


Figura 135

#### 4.1.3. Parámetros bioquímicos

Varones y mujeres tenían cifras similares de colesterol, LDL colesterol, HDL colesterol, índice HDL/LDL, triglicéridos, creatinina y ácido úrico. Sin embargo, en los varones había niveles más elevados de HbA1c ( $8,02 \pm 1,85$  frente a  $6,90 \pm 1,01$ ;  $t=3,78$   $p<0,001$ ; ver figura 136) y de glucemia basal ( $167,04 \pm 47,24$  frente a  $134,86 \pm 35,89$ ;  $t=3,96$ ;  $p<0,001$ ; ver figura 137).

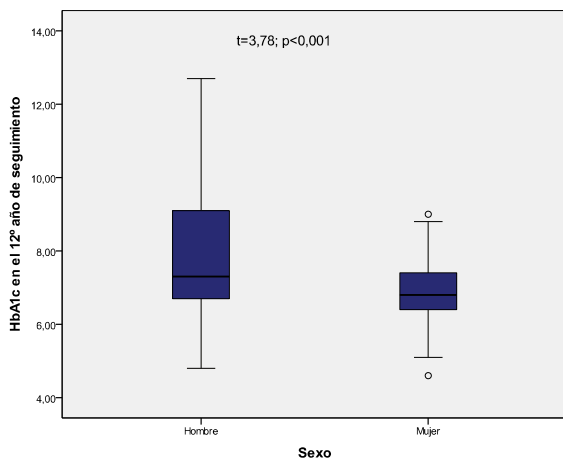


Figura 136

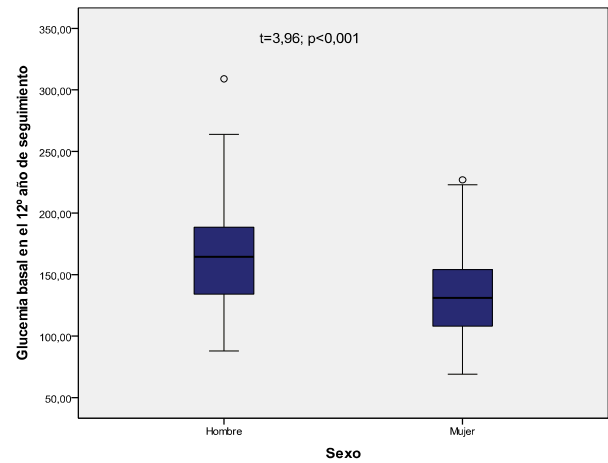


Figura 137

Igualmente se encontraron también diferencias significativas en las cifras de albuminuria muy superiores en los hombres (Mediana= 7.7 mg/24 h, RI= 3-23.6. Z=2,7; p=0,007); ver figura 138.

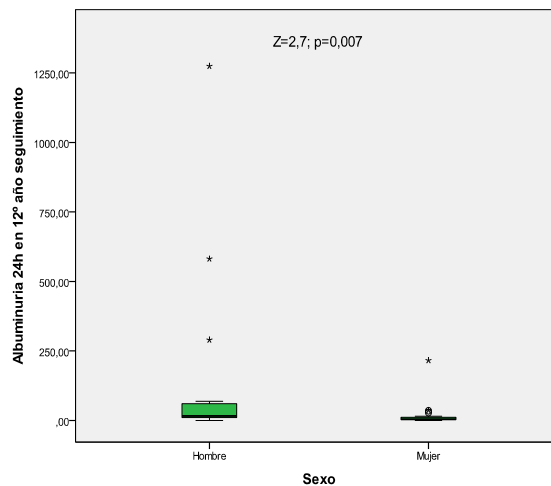


Figura 138

#### 4.1.4. Microalbuminuria

Esta cifra se mantenía parecida (21,95%) a los 12 años, con sólo dos pacientes con macroalbuminuria. Tampoco se encontró relación entre microalbuminuria y ninguno de los parámetros analizados.

#### 4.1.5. Retinopatía diabética

A los 12 años, 18 pacientes tenían retinopatía diabética (un 26,1%). No se encontró relación con ninguno de las variables analizadas. Por lo tanto, la proporción de pacientes con retinopatía diabética, si bien varía a lo largo del estudio, no lo hace de forma significativa ( $p=0,07$ ); ver tabla 20 y figura 139.

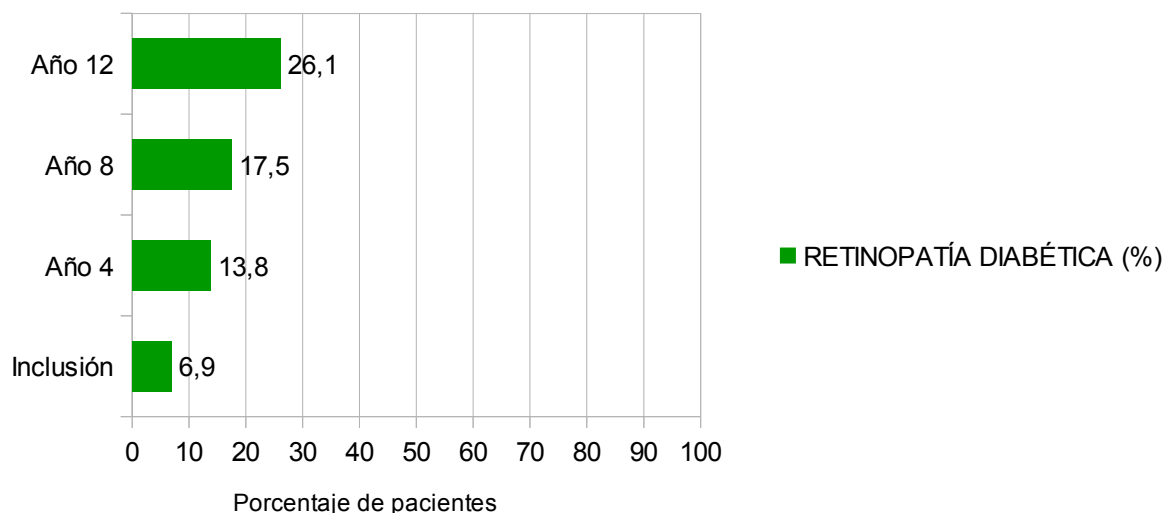


Figura 139

N	19
Chi-cuadrado	7,200
gl	3
Sig. asintót.	,066

Tabla 21. Prueba de Friedman

#### 4.2. Análisis de los cambios con respecto al momento de la inclusión

Al cabo de 12 años la proporción de individuos con tensión arterial sistólica no controlada ha disminuido: 35 pacientes de un total de 99 (35,35% frente a 45,26% en la inclusión). Algo parecido podemos decir de la tensión arterial diastólica, observándose aún un porcentaje de 7,07% de la población con tensiones arteriales diastólicas superiores a 90 mmHg frente al 15,4% en el momento de la inclusión.

Al comparar la tensión arterial en el momento de la inclusión con la tensión arterial a los 12

años encontramos que la tensión arterial sistólica no había variado de forma significativa, pero sí la diastólica ( $t=3,98$ ;  $p<0,001$ ).; ver figuras 140 y 141.

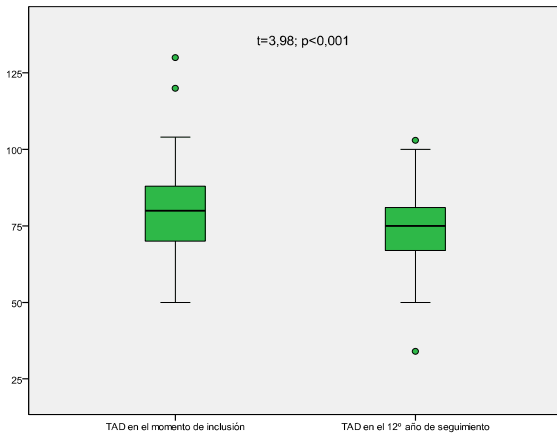


Figura 140

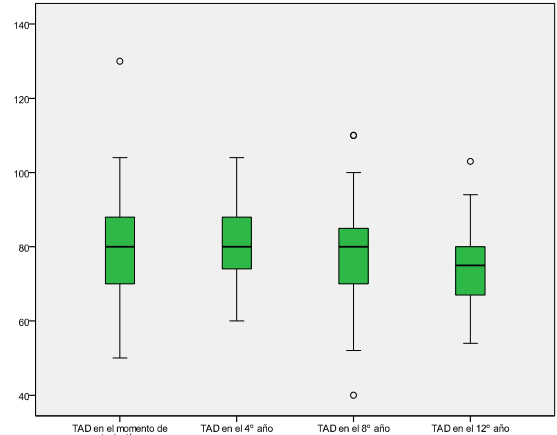


Figura 141

Se aprecia de nuevo un descenso muy significativo en los niveles de colesterol ( $t=8,62$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 142 y 143) a expensas de LDL colesterol ( $t=8,35$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 144 y 145).

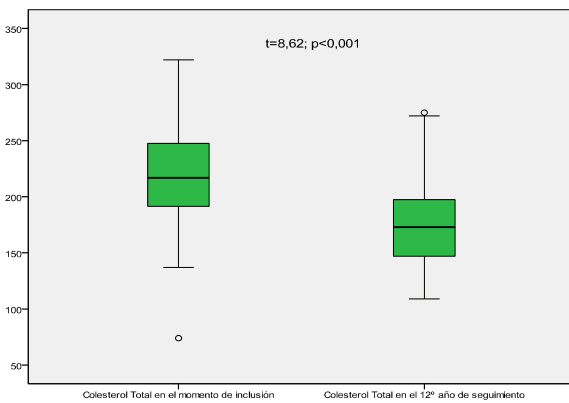


Figura 142

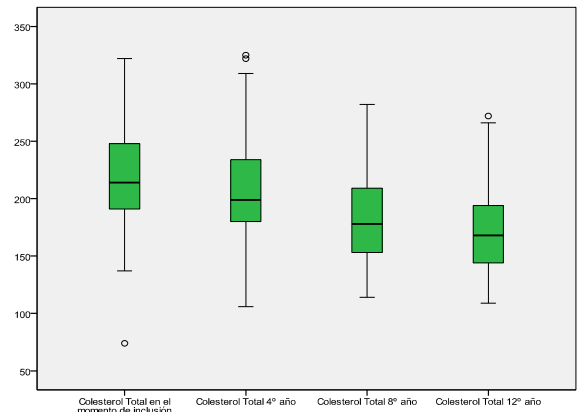


Figura 143

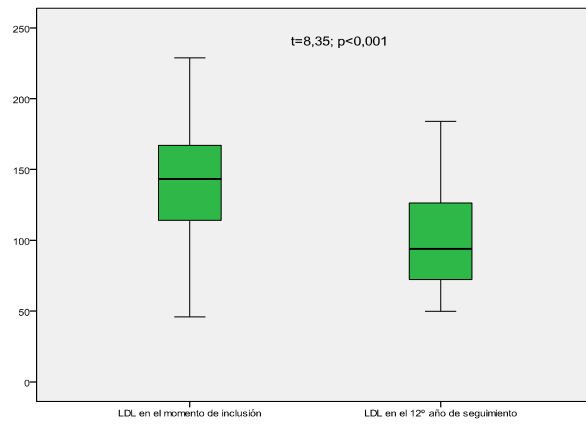


Figura 144

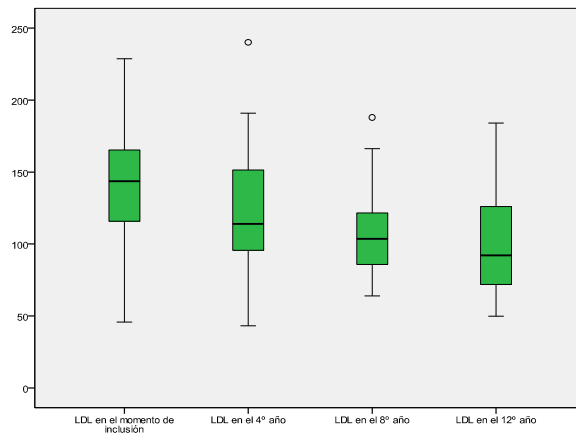


Figura 145

También hubo diferencias en la glucemia ( $t=2,42$ ;  $p=0,017$ ; ver figuras 146 y 147) y en los triglicéridos ( $p=2,77$ ;  $p=0,007$ ; ver figuras 148 y 149).

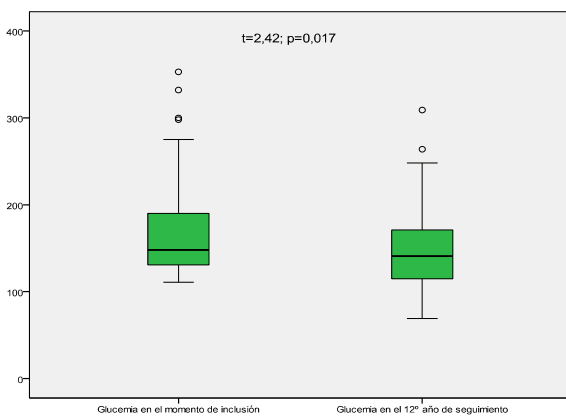


Figura 146

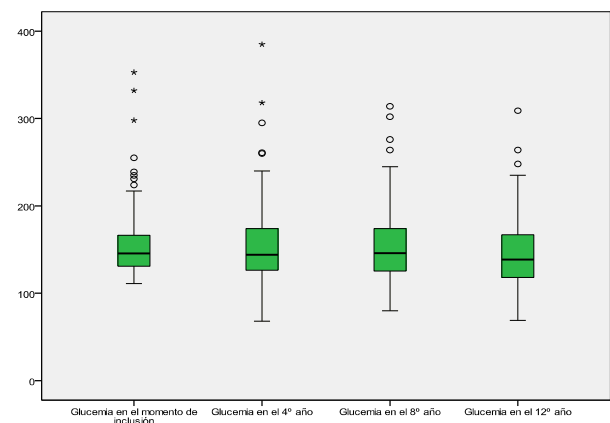


Figura 147

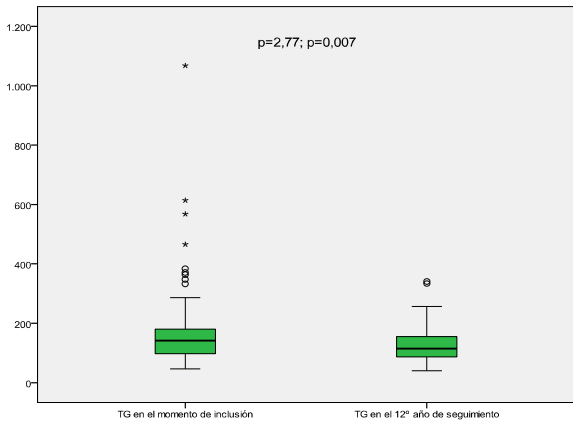


Figura 148

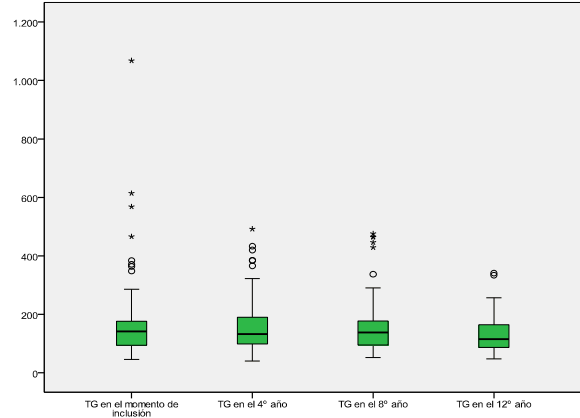


Figura 149

Asimismo, se observó diferencias significativas en el IMC ( $t=2,37$ ;  $p=0,021$ ); ver figuras 150 y 151.

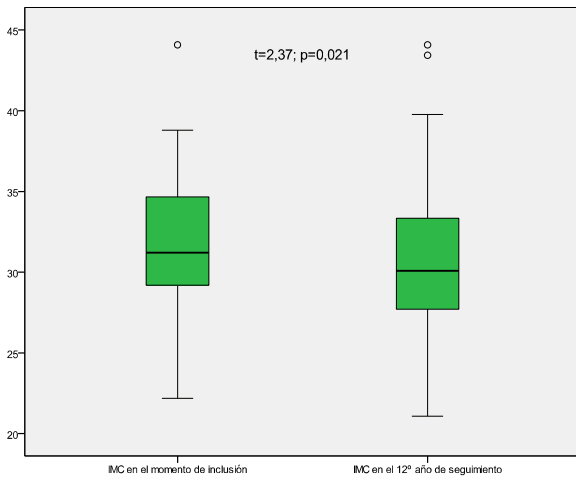


Figura 150

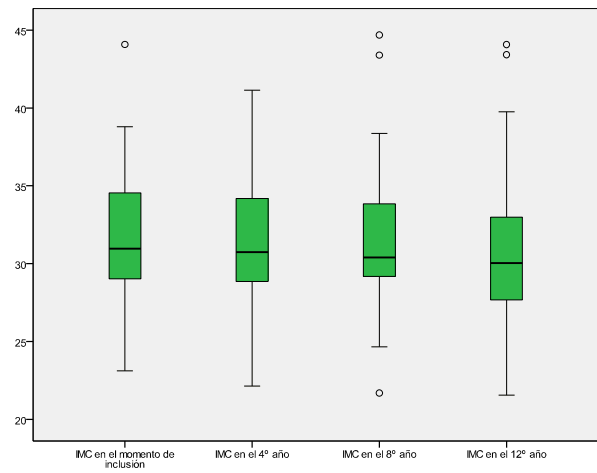


Figura 151

En este punto del estudio 34 de 47 varones (72,34%) y 32 de 56 mujeres (57,14%) presentan cifras de HDL colesterol por encima de los límites considerados de riesgo. Estas proporciones son superiores a las observadas en los años anteriores, pero no son significativas. Tampoco se observan diferencias significativas entre la proporción de pacientes controlados y no controlados a lo largo del tiempo del estudio ( $\chi^2= 2,18$ ; NS).

Por otro lado, 13 de 45 varones (28,88%) y 4 de 53 mujeres (7,55%) tenían cifras de HbA1c por encima del percentil 80 (mayor de 8,6%). Estas proporciones son significativamente diferentes ( $\chi^2=6,31$ ;  $p=0,012$ ; ver figura 152). Como vemos, aunque los niveles del percentil 80 de la HbA1c no sean excesivamente diferentes, sí se observa un progresivo incremento del valor de ese punto de corte así como de la media a lo largo del estudio.

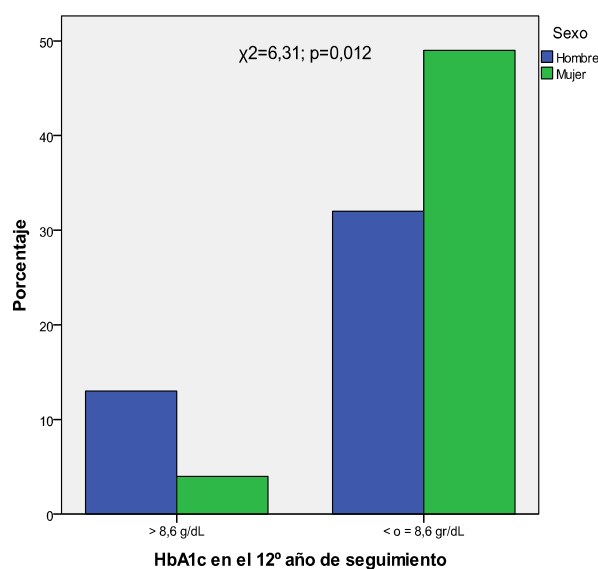


Figura 152

#### 4.2.1. Análisis por sexos

Teniendo en cuenta sólo al sexo femenino, al comparar la tensión arterial sistólica en la inclusión con la tensión arterial sistólica a los 12 años encontramos que el descenso es significativo

( $t=2,58$ ;  $p=0,013$ ; ver figuras 153 y 154), al igual que el descenso de la tensión arterial diastólica ( $t=4,47$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 155 y 156).

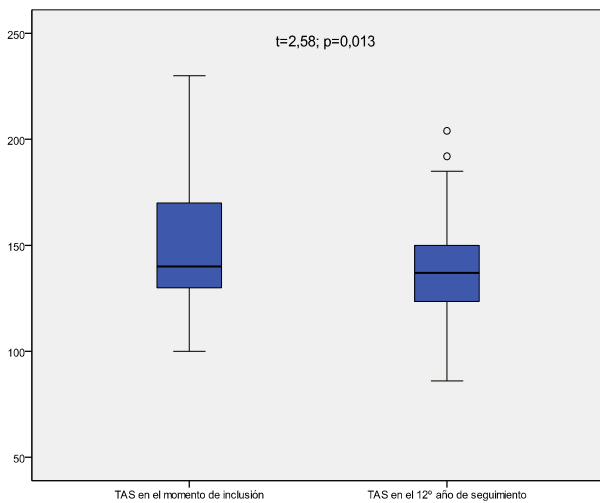


Figura 153

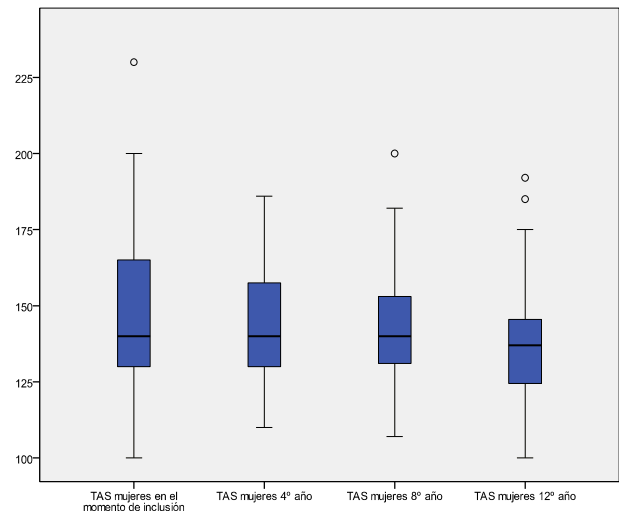


Figura 154

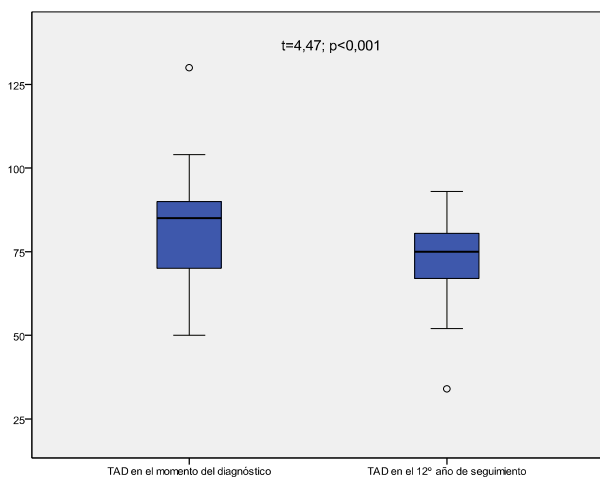


Figura 155

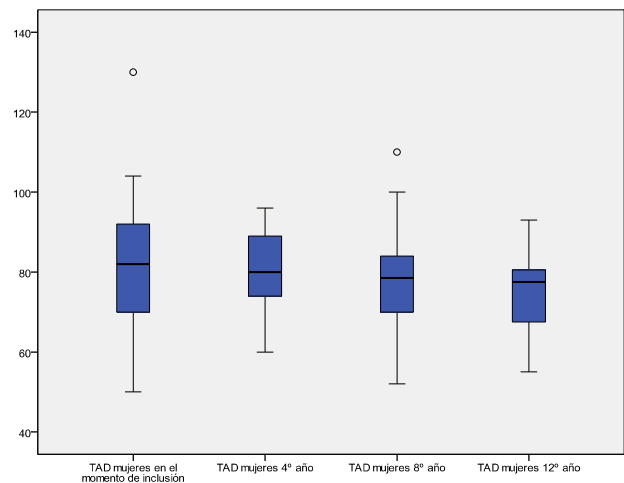


Figura 156

Se aprecia también un descenso muy significativo del colesterol total a los 12 años ( $t=7,20$ ;  $p<0,001$ , ver figuras 157 y 158), manteniéndose sin cambios los niveles de HDL ( $t=0,88$ ; NS) y disminuyendo tanto el LDL colesterol ( $t=6,59$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 159 y 160), el índice LDL/HDL ( $t=4,66$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 161 y 162) y los niveles de triglicéridos ( $t=2,45$ ;  $p=0,018$ ; ver figuras 163 y 164).



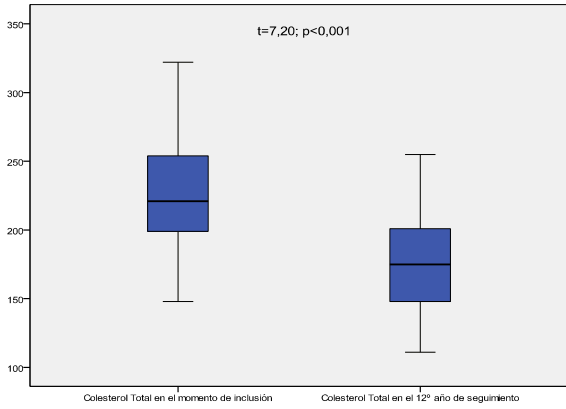


Figura 157

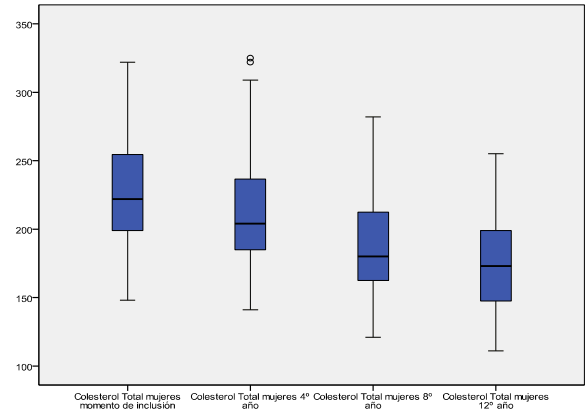


Figura 158

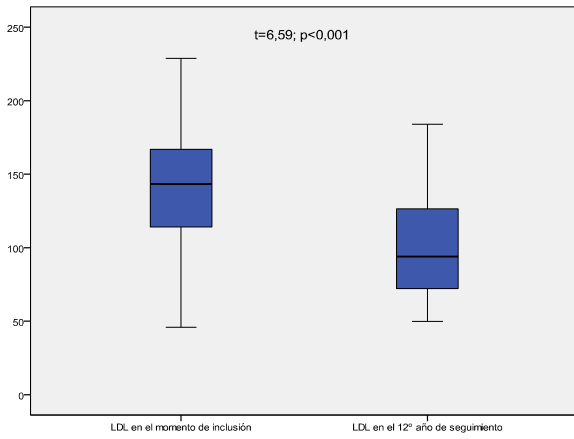


Figura 159

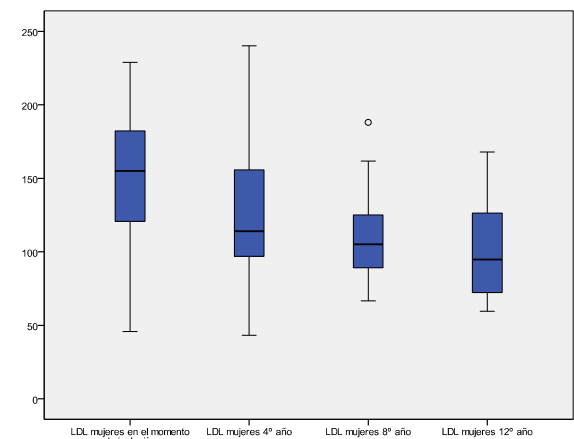


Figura 160

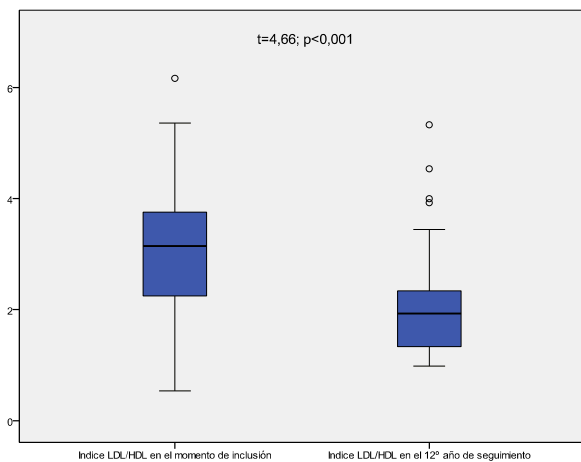


Figura 161

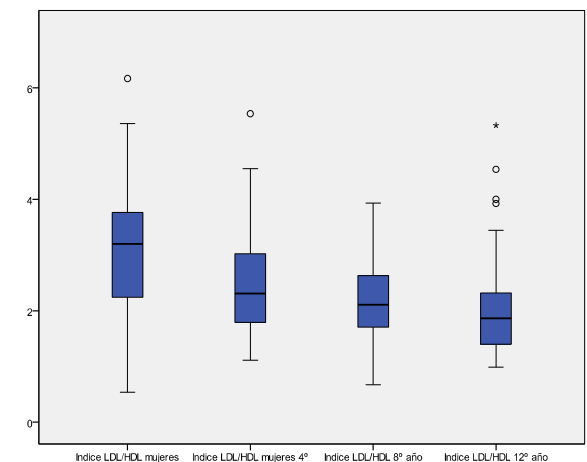


Figura 162

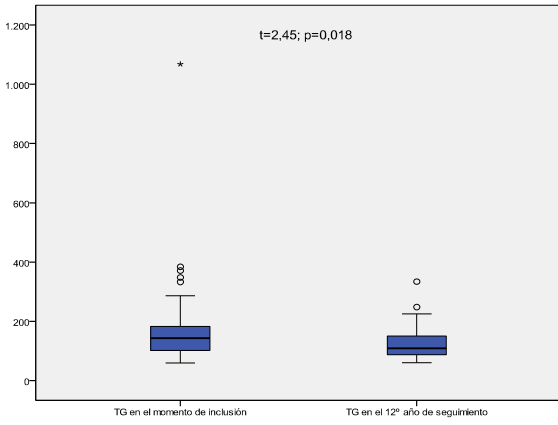


Figura 163

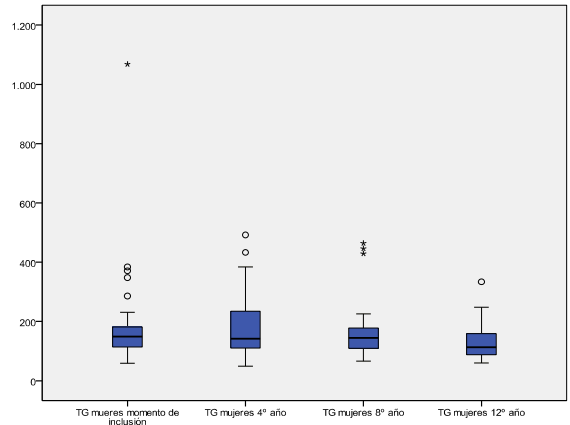


Figura 164

Los niveles de glucosa se controlaron durante el seguimiento, estando más bajos a los 12 años ( $t=2,99$ ;  $p=0,004$ ; ver figuras 165 y 166) y hubo también un descenso significativo tanto del peso ( $t=3,01$ ;  $p=0,004$ ; ver figuras 167 y 168) como del IMC ( $t=3,07$ ;  $p=0,004$ ; ver figuras 169 y 170).

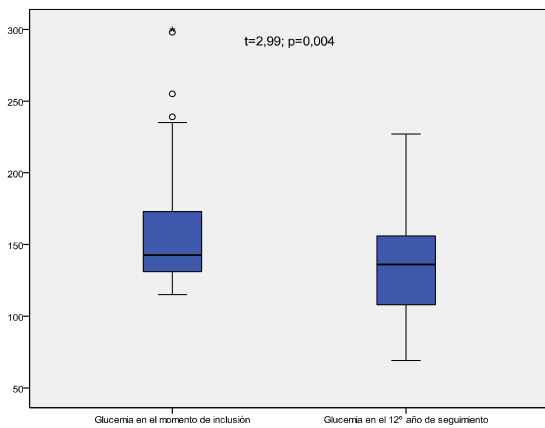


Figura 165

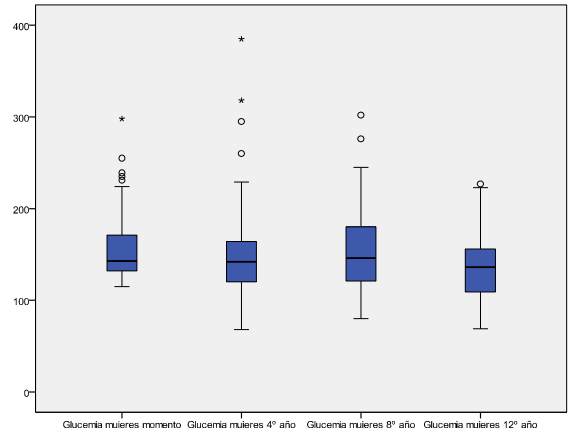


Figura 166

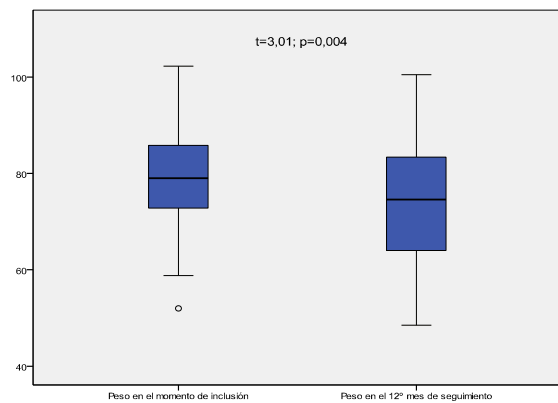


Figura 167

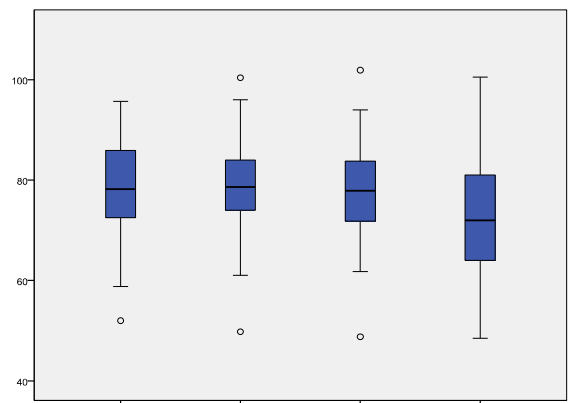


Figura 168

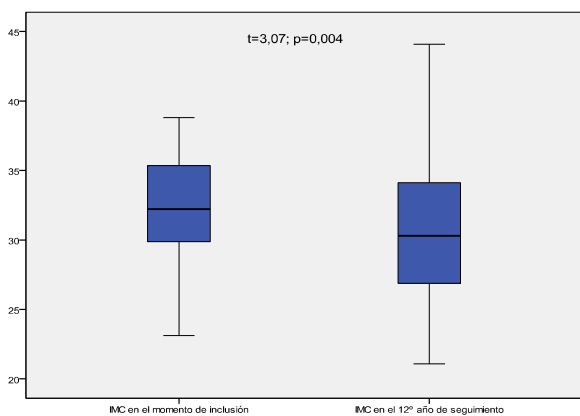


Figura 169

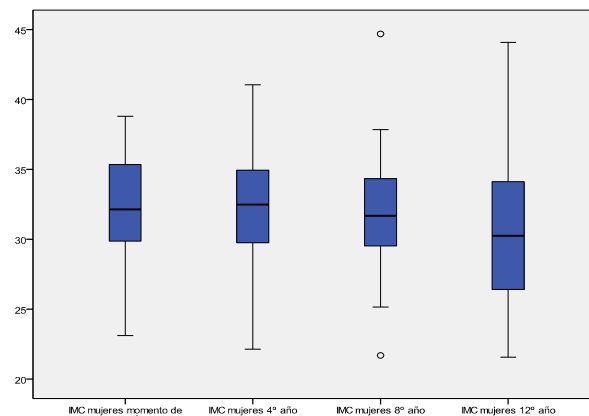


Figura 170

No obstante, encontramos una tendencia a un aumento en las cifras de creatinina al comparar el momento de la inclusión con 12 años de seguimiento ( $t=1,99$ ;  $p=0,053$ ); ver figuras 171 y 172.

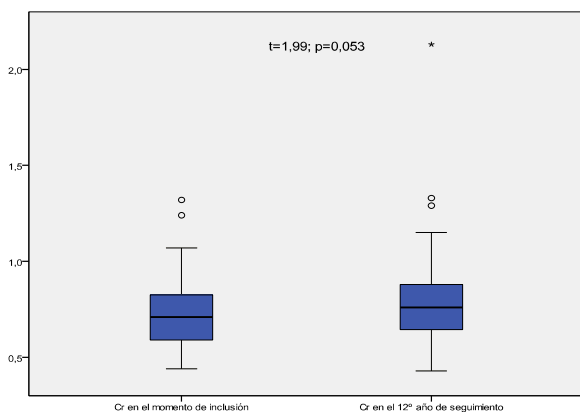


Figura 171

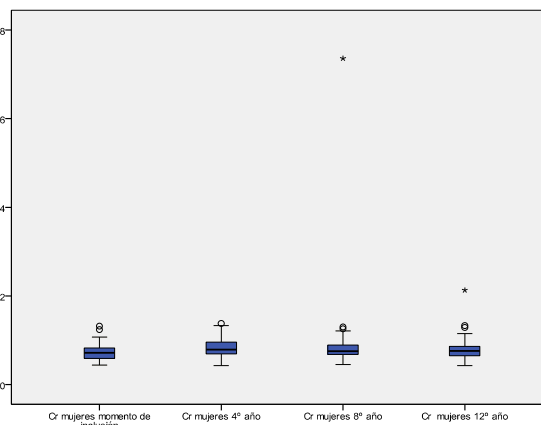


Figura 172

Si consideramos sólo a los varones, sigue sin objetivarse un descenso significativo ni en las cifras de tensión arterial sistólica ni diastólica al comparar el momento de la inclusión y a los 12 años. En cambio, los niveles de colesterol total continúan descendiendo de forma significativa ( $t=4,92$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 173 y 174), al igual que el LDL colesterol ( $t=8,35$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 175 y 176), y el índice LDL/HDL ( $t=4,06$ ;  $p<0,001$ ; ver figuras 177 y 178), pero en este punto tampoco se encontró diferencias en el cambio de niveles de triglicéridos ( $t=1,35$ , NS). Los niveles de HDL permanecieron sin cambios, al igual que los del resto de parámetros analizados.

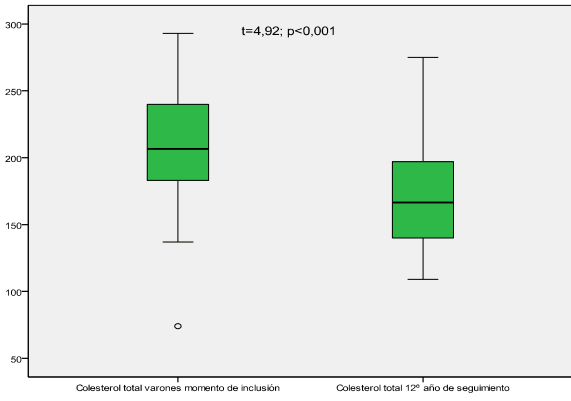


Figura 172

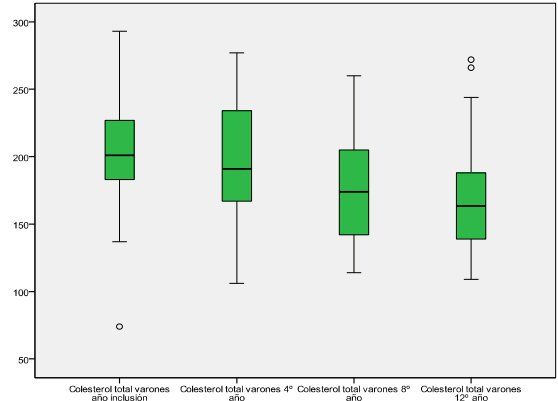


Figura 173

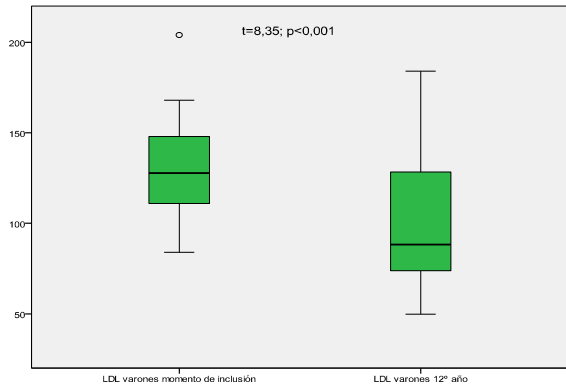


Figura 174

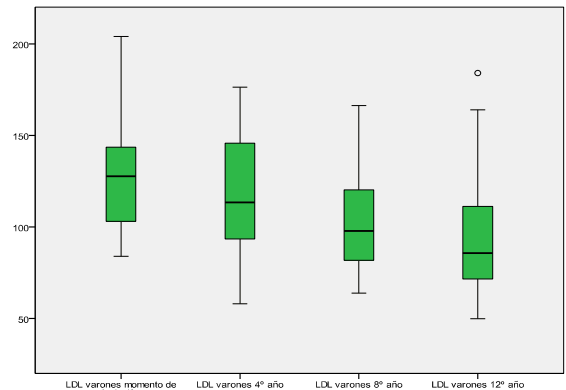


Figura 175

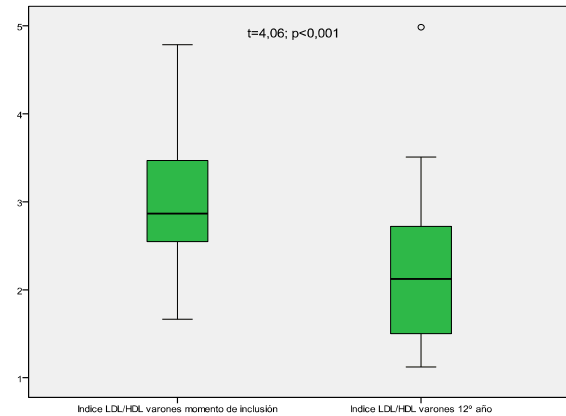


Figura 176

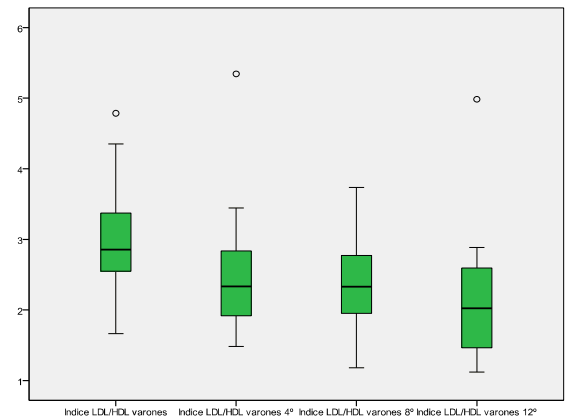


Figura 177

#### 4.2.2. Análisis por edad

Si estratificamos la edad de los pacientes en terciles encontramos que a los 12 años de la

inclusión en el estudio sigue sin haber diferencias en las cifras de tensión arterial sistólica. Existen diferencias en la tensión arterial diastólica, encontrando que la tensión arterial diastólica es más baja en los pacientes más mayores ( $F=3,23$ ;  $p=0,044$ ); ver figura 178 y tabla 22. Al analizar el índice de masa corporal no hay diferencias entre los tres grupos etarios.

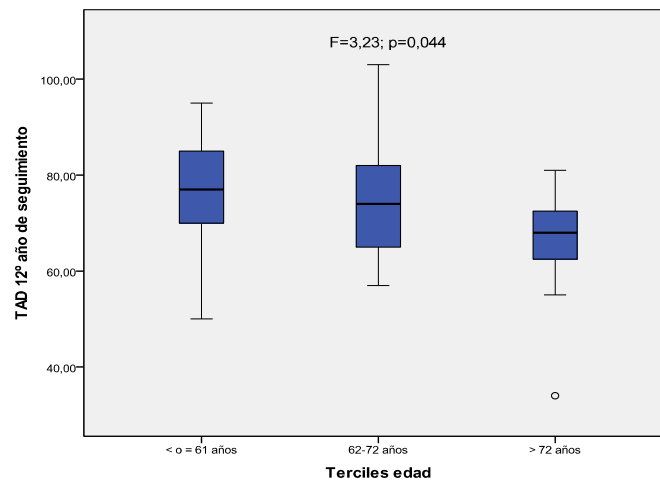


Figura 178

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	p
Inter-grupos	891,348	2	445,674	3,227	0,044
Intra-grupos	13257,763	96	138,102		
Total	14149,111	98			

Tabla 22. ANOVA para tensión arterial diastólica en diferentes grupos etarios

#### 4.2.3. Evolución de los parámetros a lo largo del estudio (análisis de medidas repetidas).

En cuanto a la hipertensión arterial sistólica los resultados observados quedan recogidos en la figura siguiente, no existiendo diferencias significativas ( $F= 2,70$ ;  $p=0,10$ ); ver figura 179.

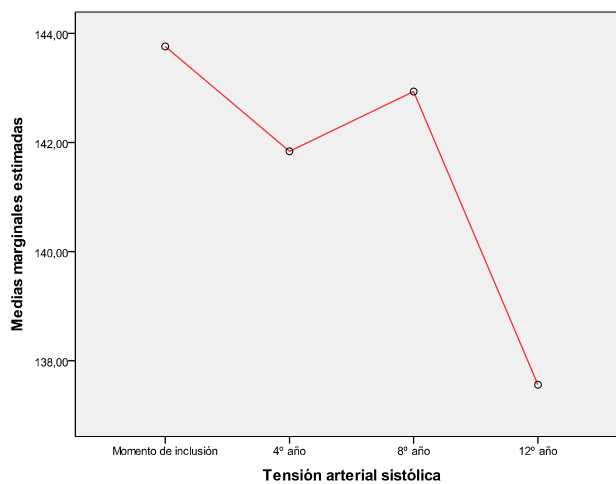


Figura 179

El comportamiento de la hipertensión arterial diastólica es el siguiente, observándose diferencias significativas ( $F=12,97$ ;  $p=0,001$ ); ver figura 180.

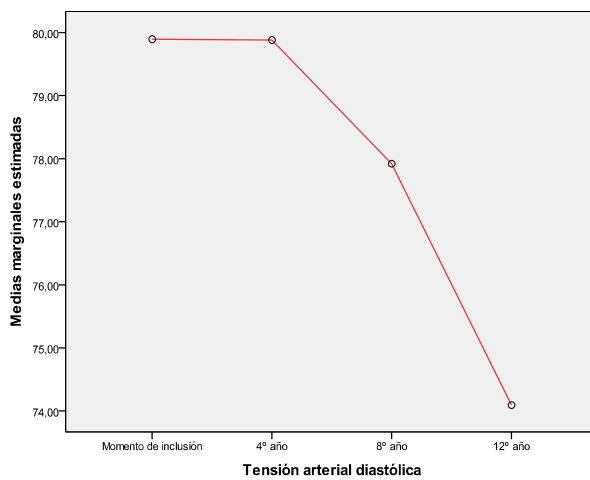
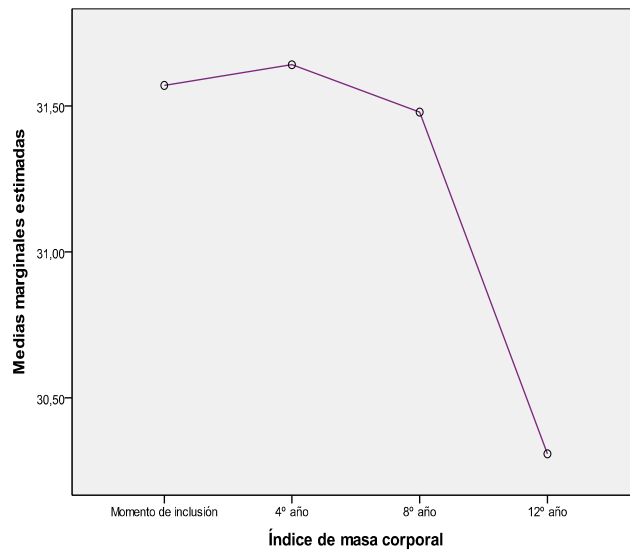


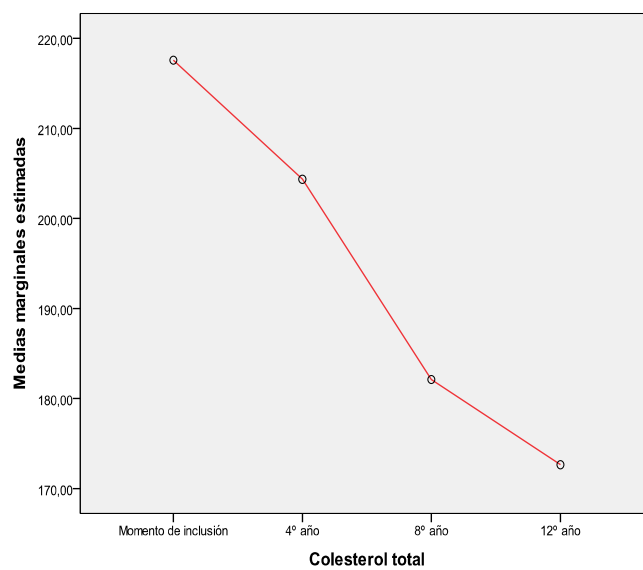
Figura 180

A lo largo del seguimiento el IMC muestra un comportamiento significativamente diferente ( $F=5,74$ ;  $p=0,02$ ); ver figura 181.



*Figura 181*

Existe mejoría clara de las cifras de colesterol total a lo largo del estudio (F=80,06; p<0,001); ver figura 182.



*Figura 182*

Los niveles de LDL mejoran a lo largo del seguimiento (F=83,71; p<0,001); ver figura 183.

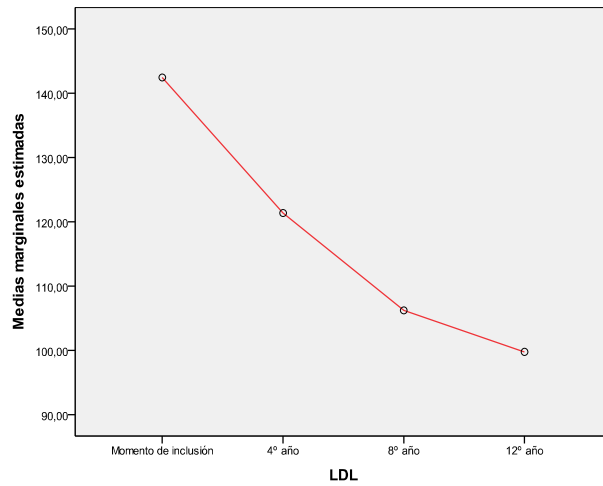


Figura 183

A continuación analizamos el comportamiento del HDL ( $F=0,21$ ;  $p=0,65$ ; ver figura 184) y triglicéridos ( $F=5,51$ ;  $p=0,02$ ; ver figura 185) a lo largo del estudio.

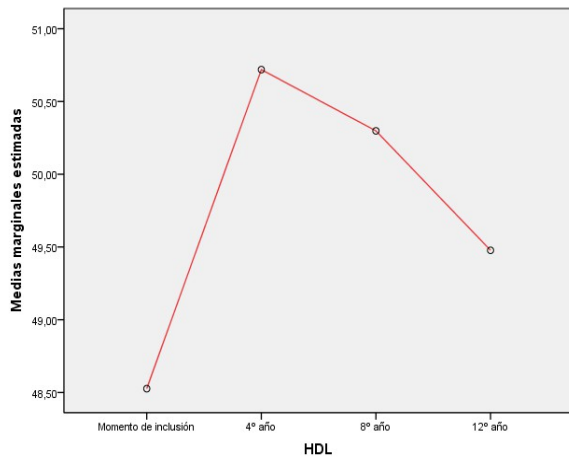


Figura 184

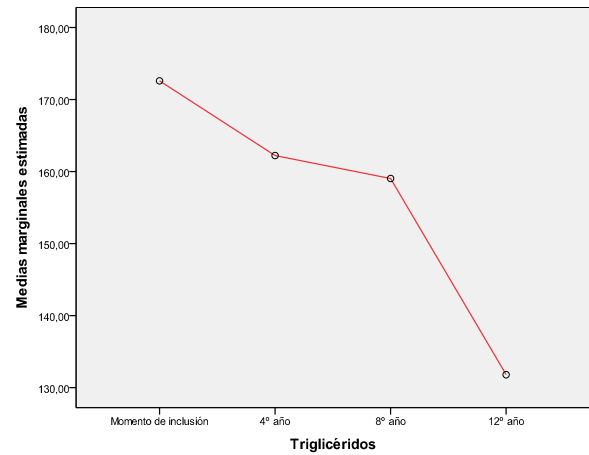


Figura 185

En cuanto a la glucemia ( $F=2,14$ ;  $p=0,15$ ; ver figura 186) y a los niveles de HbA1c ( $F=4,66$ ;  $p=0,048$ ; ver figura 187) se observa lo siguiente:



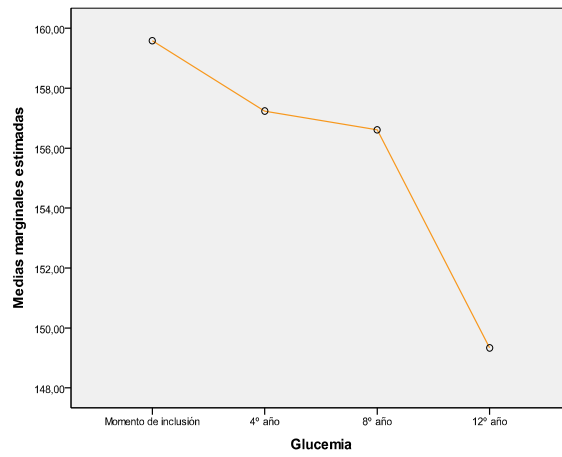


Figura 186

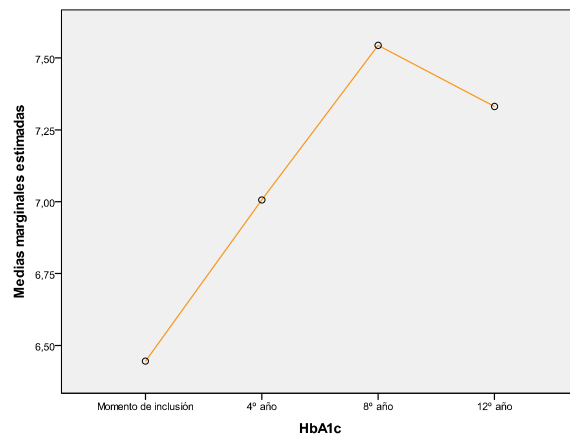


Figura 187

Las cifras de creatinina ( $F=5,51$ ;  $p=0,022$ ; ver figura 188) y el ácido úrico ( $F=0,88$ ;  $p=0,35$ ; ver figura 189) se comportan de la siguiente manera:

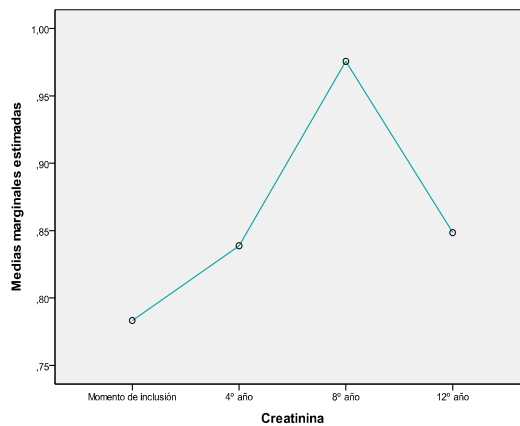


Figura 188

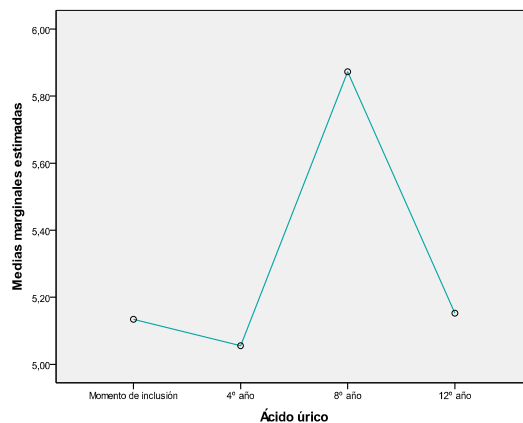


Figura 189

## 5- Seguimiento a 16 años

Solamente 38 pacientes fueron seguidos a los 16 años. Diecisiete pacientes continuaban aún con tensión arterial sistólica superior a 140 mmHg y 3 superior a 90 mmHg. Siete pacientes seguían con IMC > 35 y sólo 6 tenían un IMC < 25. No encontramos diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados entre sexos; ver tabla 23.

	Hombres (N=19)	Mujeres (N=19)	Z,p
<b>TAS (mmHg)</b>	137,00±16,80 140,00 (122,5-150)	144,26±22,50 140,00 (130-155)	0,89; NS
<b>TAD (mmHg)</b>	75,00±12,09 73,00 (68,5-80,5)	76,68±12,18 80,00 (70-83)	0,60; NS
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	172,52±57,88 169,00 (131-208)	177,32±33,02 178,00 (152-197)	1,35; NS
<b>HDL colesterol (mg/dL)</b>	52,42±28,58 46,00 (33-64)	48,89±7,29 50,00 (43-55)	0,19; NS
<b>LDL colesterol (mg/dL)</b>	102,83±48,23 98,40 (76,4-125,2)	101,01±27,07 100,00 (87,4-119,6)	0,42; NS
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	129,83±53,08 118,00 (98,25-183)	131,79±56,34 124,00 (91-155)	0,05; NS
<b>Ácido Úrico (mg/dL)</b>	4,75±0,98 4,5 (4,2-5,7)	5,53±1,64 5,8 (4,3-6,5)	1,48; NS
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	153,11±54,60 150,5 (106,75-176,75)	145,10±43,92 147,00 (108-179)	0,14; NS
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,95±0,27 0,90 (0,79-1,18)	0,86±0,25 0,80 (0,67-0,98)	1,34; NS
<b>HbA1c (%)</b>	7,40±1,15 7,50 (6,30-8,40)	7,07±1,45 6,55 (5,95-8,02)	0,65; NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,08±7,68 29,68 (24,75-31,07)	30,75±4,99 30,11 (27,79-35,06)	1,35; NS

Tabla 23. Diferencias entre sexos a los 16 años de seguimiento. Se muestran los valores como media±DS y como mediana – rango intercuartílico.

## 6- Seguimiento a 20 años

A los 20 años de seguimiento, 6 pacientes de 16 seguían teniendo la tensión arterial sistólica elevada, pero ninguno la diastólica. Un 25% seguía teniendo sobrepeso y sólo el 12,5% tenían un peso normal. La única diferencia encontrada en los parámetros analizados es niveles más elevados de ácido úrico en la mujer que en el hombre ( $t=3,17$ ;  $p=0,006$ ); ver tabla 24.

	<b>Hombres (N=19)</b>	<b>Mujeres (N=19)</b>	<b>Z,p</b>
<b>TAS (mmHg)</b>	137,62±16,80 140,00 (122,5-150)	137,62±20,90 122,00 (130-157)	0,42; NS
<b>TAD (mmHg)</b>	71,25±9,78 75,00 (60-80)	67,37±11,25 70,00 (64-75)	0,85; NS
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	155,22±22,85 150,00 (139-174)	153,87±27,99 149,00 (140-172)	0,19; NS
<b>HDL colesterol (mg/dL)</b>	55,55±18,12 50 (40-73)	43±10,15 43,00 (36,50-50,50)	1,35; NS
<b>LDL colesterol (mg/dL)</b>	79,33±18,09 79,80 (66,7-92,4)	84,55±27,89 77,00 (65,15-107,10)	0,09; NS
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	101,67±49,03 96 (64-119)	131,25±64,83 115,50 (73,25-189,50)	1,15; NS
<b>Ácido Úrico (mg/dL)</b>	4,83±1,05 5,00 (3,80-5,80)	6,55±1,18 6,2 (5,57-7,65)	2,56; 0,008
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	170,89±76,29 153,00 (110-243)	183,00±67,24 186,50 (116,50-248,75)	0,29; NS
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,93±0,34 0,90 (0,70-1,13)	1,01±0,35 0,91 (0,74-1,28)	0,38; NS
<b>HbA1c (%)</b>	8,40±0,91 8,20 (7,90-9,1)	7,27±1,58 7,25 (6,35-8,70)	1,69; NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,92±5,27 31,91 (26,06-36,01)	30,79±5,09 30,28 (27,75-35,96)	0,10; NS

Tabla 24. Diferencias entre sexos a los 20 años de seguimiento. Se muestran los valores como media±DS y como mediana – rango intercuartílico.

## 7- Consecuencias de la DM mal controlada: incidencia de enfermedades vasculares.

Durante el periodo de seguimiento aparecieron las complicaciones que se detallan en la tabla siguiente:

	TOTAL (N°)	TOTAL (%)	NUEVO (N°)	NUEVO (%)
<b>HTA</b>	272	91,30%	48	17,00%
<b>Dislipemia</b>	273	91,30%	62	21,80%
<b>Hiperuricemia</b>	123	41,00%		
<b>ICC</b>	22	7,30%	20	6,70%
<b>Cardiopatía isquémica</b>	52	17,40%	34	11,40%
<b>Enfermedad arterial periférica</b>	20	6,90%		
<b>Ictus</b>	16	5,30%	8	2,70%
<b>TIA</b>	10	3,00%	6	2,00%
<b>Fibrilación auricular</b>	56	18,70%	43	14,30%

Tabla 25 Complicaciones durante el seguimiento

Hubo una tendencia a una mayor incidencia de enfermedad arterial periférica en varones (15/152 hombres) que en mujeres (5/138). Esta asociación roza el nivel de significación estadística ( $\chi^2= 3,48$ ;  $p=0,06$ ; ver figura 190). No influye en ella el tabaquismo ( $p=0,11$ ).

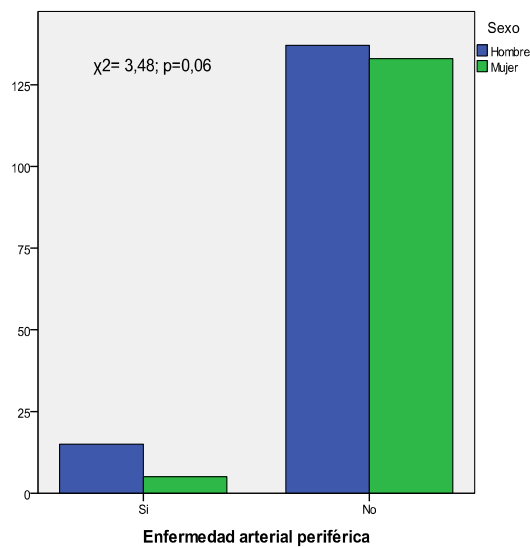


Figura 190

Además, si consideramos sólo los pacientes obesos, encontramos que existió una asociación significativa entre incidencia de enfermedad arterial periférica y sexo masculino ( $\chi^2 = 4.845$ ;  $p = 0,03$ ; ver figura 191), pero en cambio, no encontramos asociación alguna en los pacientes no

obesos. De nuevo en este análisis por subgrupos no hubo relación con el tabaco ( $p=0,08$ ).

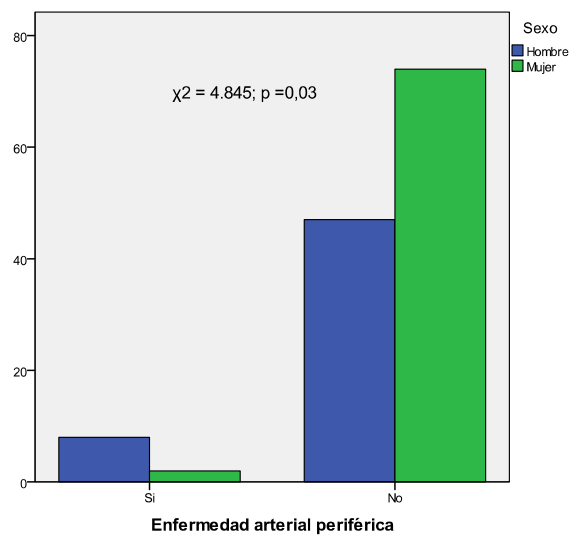


Figura 191

Solamente hubo 10 episodios de AIT (4 varones y 6 mujeres), no existiendo asociación significativa. Hubo un total de 16 ictus, de los cuales la mayoría ocurrieron en mujeres ACV (5/156 hombres y 11/144 mujeres), aunque no fue significativo ( $\chi^2 = 1,37$ ; NS). En cambio, si consideramos sólo la incidencia de ictus durante el seguimiento, la incidencia es superior en mujeres ( $p = 0,003$  según el test de Fisher); ver figura 192

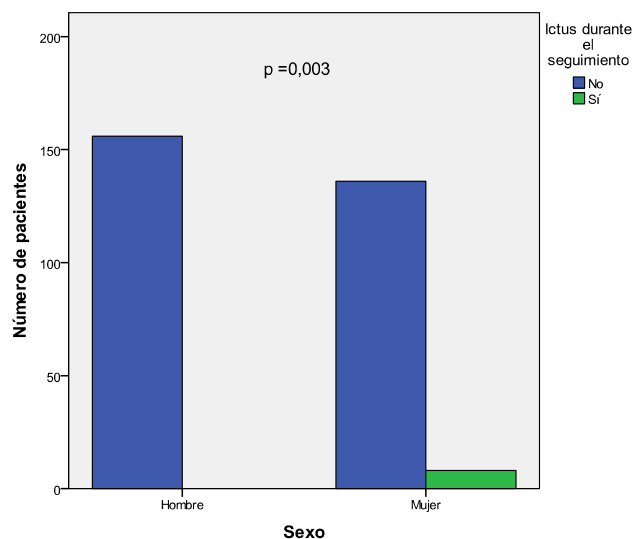


Figura 192

Igualmente, más mujeres desarrollaron fibrilación auricular (33/144) frente a 23/156

hombres, aunque sin alcanzar la significación estadística ( $\chi^2= 2,76$ ;  $p= 0,097$ ; ver figura 193). Esta asociación fue significativa en mujeres mayores de 67 años 23/76 frente a 10/68 varones ( $\chi^2= 4,08$ ;  $p=0,043$ ; ver figura 194).

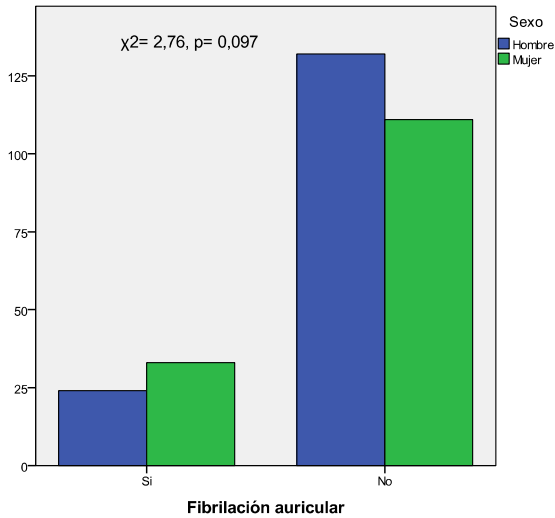


Figura 193

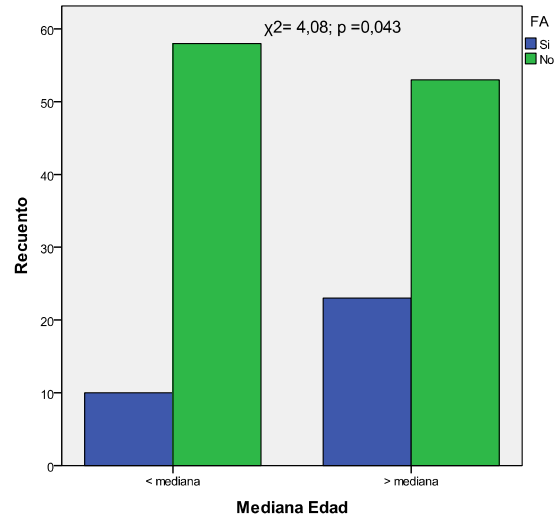


Figura 194

La insuficiencia cardíaca fue una complicación desarrollada con mayor frecuencia por la mujer (18/144 vs 4/156) ( $\chi^2= 9,46$ ;  $p =0,002$ ); ver figura 195. De manera similar, la incidencia de insuficiencia cardíaca a lo largo del seguimiento fue mayor en mujeres obesas (13/78) que en varones obesos (2/58) ( $\chi^2= 5,00$ ;  $p =0,02$ ); ver figura 196.

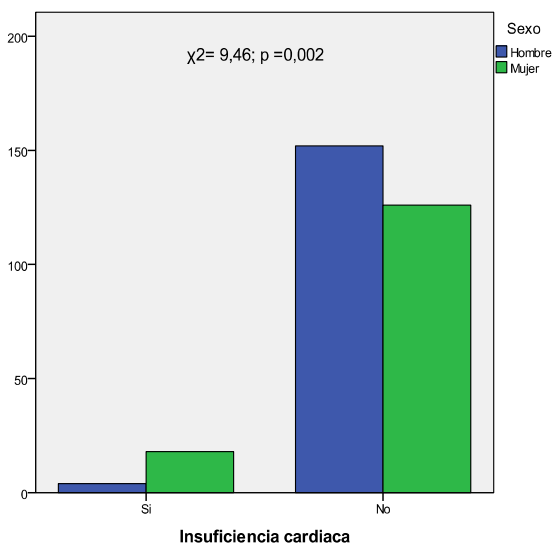


Figura 195

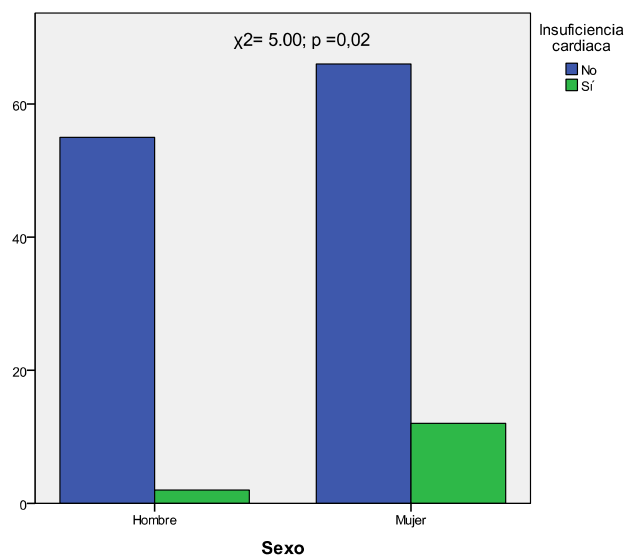


Figura 196

Es de resaltar que la proporción de insuficiencia cardíaca en no obesos fue muy baja (3/113), sin diferencias entre hombres y mujeres. Además, en mujeres menores de 68 años (mediana de la muestra) la incidencia de insuficiencia cardíaca fue de 6/68, muy superior a la de los varones 1/85 ( $p=0,045$  según el test de Fisher); ver figura 197.

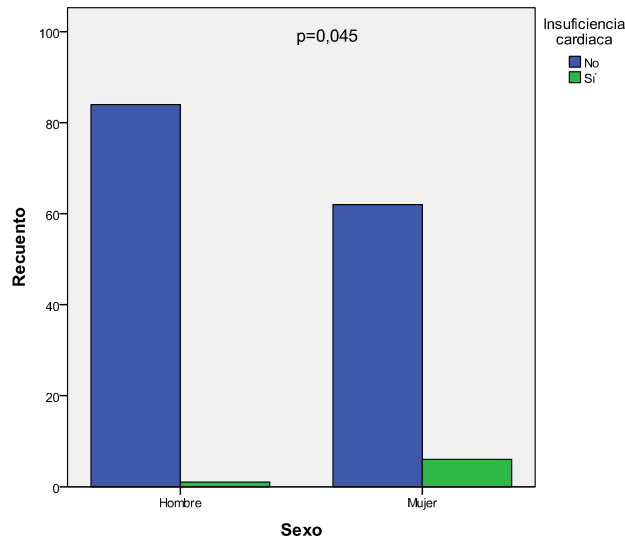


Figura 197

Una misma tendencia se observó en mujeres mayores de 67 años, 12/76 desarrollan insuficiencia cardíaca frente a 3/71 hombres ( $\chi^2= 4,17$ ;  $p =0,041$ ); ver figura 198.

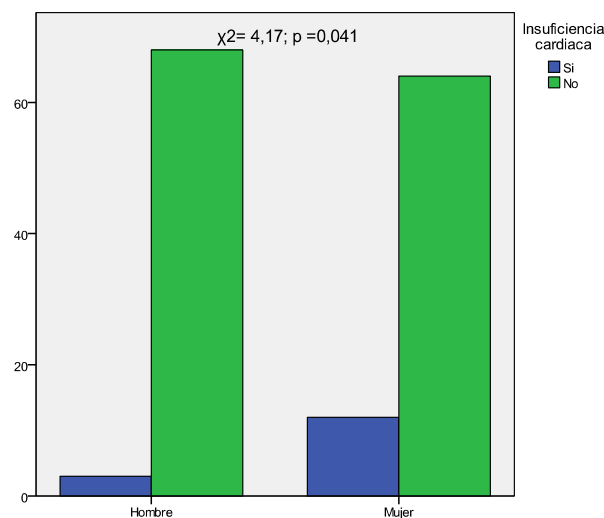


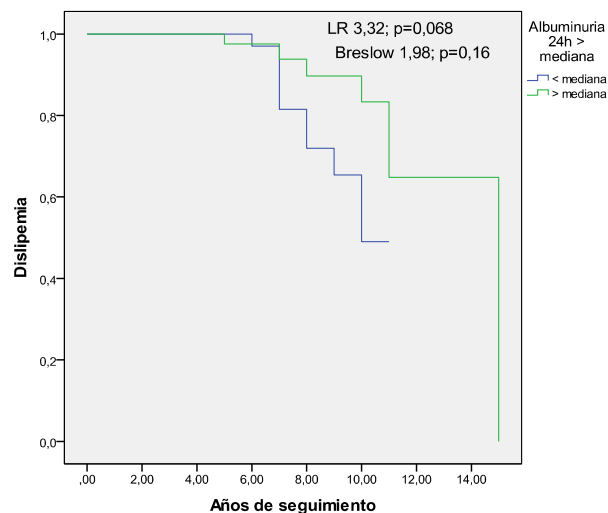
Figura 198

## **8- Aparición de complicaciones durante el seguimiento**

Al analizar mediante curvas de Kaplan y Meier la aparición de complicaciones durante el seguimiento y relacionarlas con mediana de colesterol, hipertensión arterial sistólica y diastólica en el momento de la inclusión, mediana de HbA1C, mediana de albuminuria en orina de 24 horas, obesidad, edad estratificada en terciles, mediana de creatinina o tener un perímetro abdominal anormalmente elevado, encontramos lo siguiente:

1. **HTA:** No encontramos asociación entre el desarrollo de hipertensión arterial durante el seguimiento y ninguno de los parámetros analizados.

2. **Dislipemia:** se observó una tendencia a que los pacientes con niveles de albuminuria en orina de 24 horas por debajo de la mediana desarrollasen más dislipemia durante el seguimiento (LR 3,32;  $p=0,068$ ; Breslow 1,98;  $p=0,16$ ); ver figura 199.



*Figura 199*

También se observó una tendencia a que los pacientes no obesos desarrollasen más dislipemia (LR 3,07;  $p=0,08$ ; Breslow 2,57;  $p=0,11$ ); ver figura 200.



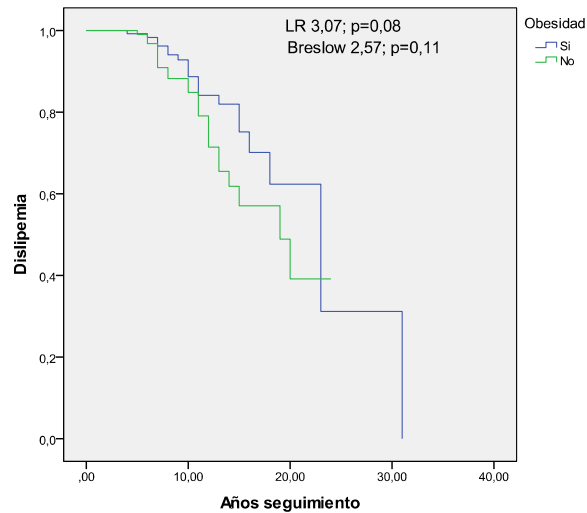


Figura 200

El desarrollo de dislipemia también muestra una asociación que roza la significación estadística con la edad al estratificar la muestra en terciles (LR 4,95;  $p=0,08$ ; Breslow 5.81,  $p=0,055$ ); ver figura 201. No se encontró asociación con el resto de parámetros analizados.

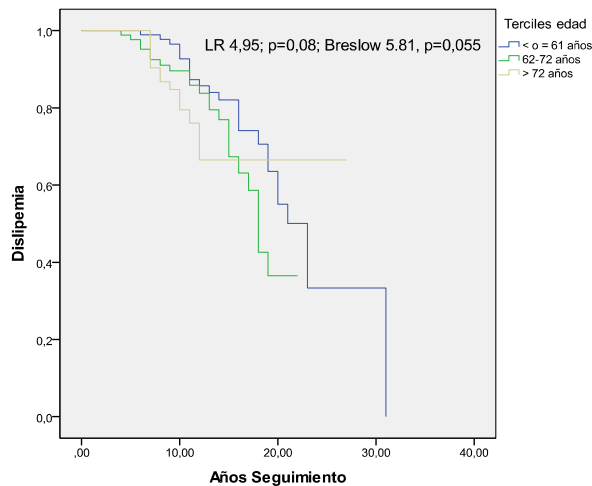


Figura 201

3. **Insuficiencia cardíaca:** En relación a los factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca, los pacientes de mayor edad (en el tercer tercil al estratificar la muestra

según la edad) desarrollaban más insuficiencia cardíaca (LR 25,26;  $p < 0,001$ ; Breslow 23,05;  $p < 0,001$ ; ver figura 202), al igual que los pacientes con hipertensión arterial sistólica en el momento de la inclusión (LR 14,23;  $p < 0,001$ ; Breslow 4,38;  $p = 0,036$ ; ver figura 203).

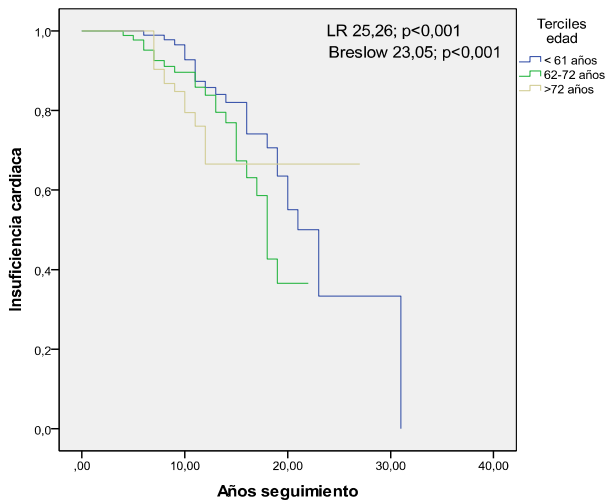


Figura 202

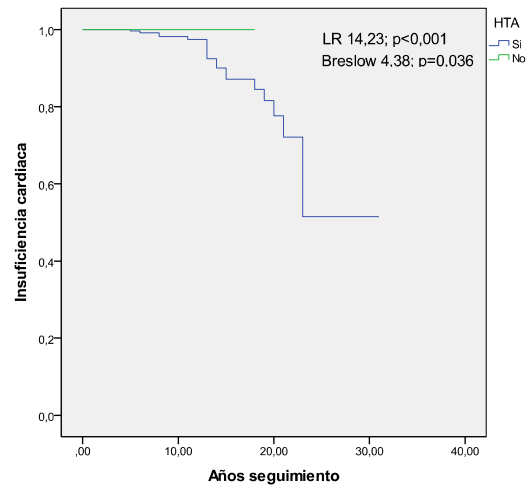


Figura 203

Asimismo, se observó una tendencia a que aquellos que tenían hipertensión arterial diastólica en la inclusión desarrollaban más episodios de insuficiencia cardíaca (LR 3,41;  $p = 0,065$ ; Breslow 0,45;  $p = 0,50$ ); ver figura 204.

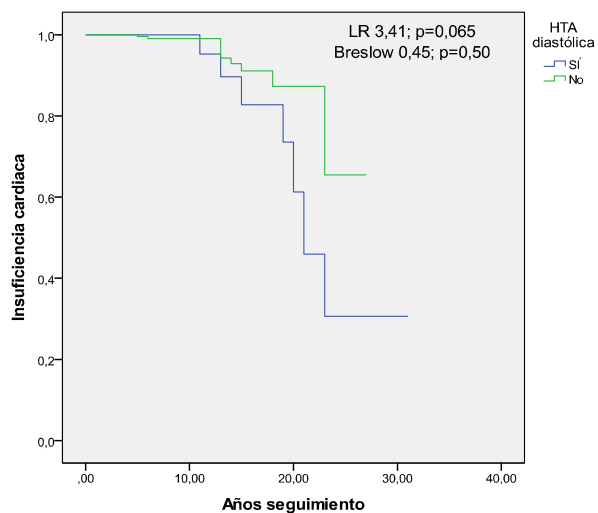


Figura 204

Los pacientes con niveles de creatinina por encima de la mediana presentaban más episodios de insuficiencia cardíaca (LR 4,80;  $p=0,028$ ; Breslow 4,20;  $p=0,041$ ); ver figura 205.

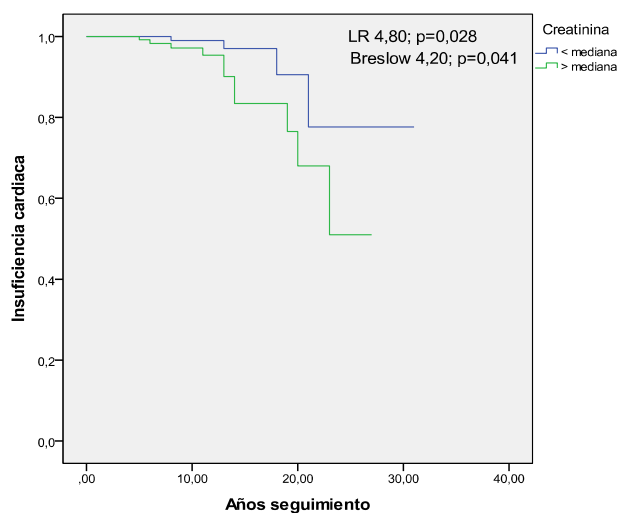


Figura 205

Al estratificar la muestra según el índice de masa corporal (menor de  $25 \text{ kg/m}^2$ , entre 25 y 30

kg/m<sup>2</sup> y mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, se objetiva que los más obesos desarrollan más insuficiencia cardíaca (LR 6,66, p=0,04; Breslow 4,26; p=0,12); ver figura 206.

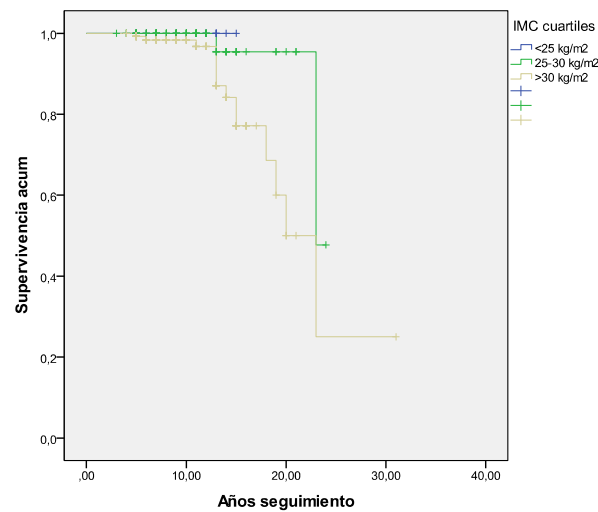


Figura 206

Dicho resultado se confirma al dividir la muestra entre obesos y no obesos, donde la obesidad se relaciona con el desarrollo de insuficiencia cardíaca (LR 6,61, p=0,01; Breslow 4,44; p=0,035); ver figura 207.

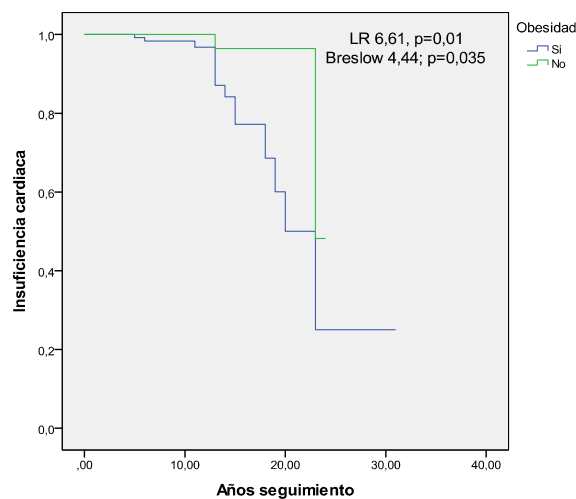


Figura 207

Si realizamos un análisis de regresión de Cox incluyendo todos los parámetros que

mostraron relación significativa mediante el análisis de Kaplan y Meier encontramos que el primer factor que se relaciona de forma independiente con la insuficiencia cardíaca es la edad, seguido de la obesidad y por último de la mediana de creatinina. Es de destacar que si introducimos en el modelo de regresión de Cox las variables terapéuticas (“antiagregantes” y “estatinas” en el momento de la inclusión) los factores de riesgo siguen siendo los mismos.

		Variables en la ecuación				
		B	ET	Wald	gl	Sig.
Paso 1	Terciles edad	1,825	,564	10,463	1	,001
Paso 2	Terciles edad	1,709	,541	9,997	1	,002
	Obesidad	-2,155	1,060	4,135	1	,042
Paso 3	Terciles edad	1,257	,523	5,781	1	,016
	Mediana Cr	1,796	,915	3,852	1	,050
	Obesidad	-2,524	1,131	4,980	1	,026

Tabla 26. Regresión de Cox

4. **Cardiopatía isquémica.** Los niveles de colesterol inferiores a la mediana (200 mg/dL), se relacionan con el desarrollo de cardiopatía isquémica (LR 11,43,  $p=0,001$ ; Breslow 10,19;  $p=0,001$ ). No existe asociación con el resto de parámetros analizados; ver figura 208.

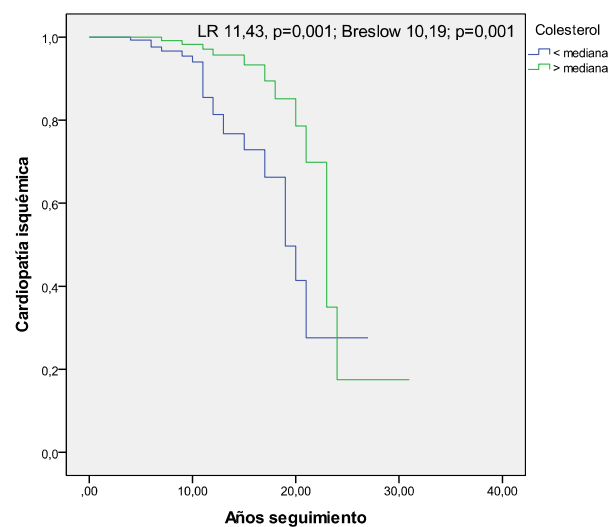


Figura 208

Ante la posibilidad de que estos pacientes estuvieran tratados con estatinas y fuera la ausencia de éstas la responsable de la cardiopatía isquémica realizamos un análisis de regresión de Cox donde se demuestra que ambos factores de forma independiente se relacionan con la aparición de cardiopatía isquémica.

		Variables en la ecuación				
		B	ET	Wald	gl	Sig.
Paso 1	Mediana Colesterol	-1,091	,370	8,708	1	,003
Paso 2	Mediana Colesterol	-1,211	,374	10,500	1	,001
	Estatinas año 0	-,892	,411	4,698	1	,030

Tabla 27. Regresión de Cox (cardiopatía isquémica).

5. **Ictus y AIT.** No encontramos asociación entre el desarrollo de ictus durante el seguimiento y ninguno de los parámetros analizados.

Los pacientes más ancianos (en el tercer tercil al estratificar la muestra según la edad) desarrollaban más accidentes isquémicos transitorios -AIT- (LR 17,22;  $p < 0,001$ ; Breslow 14,46;  $p = 0,001$ ); ver figura 209.

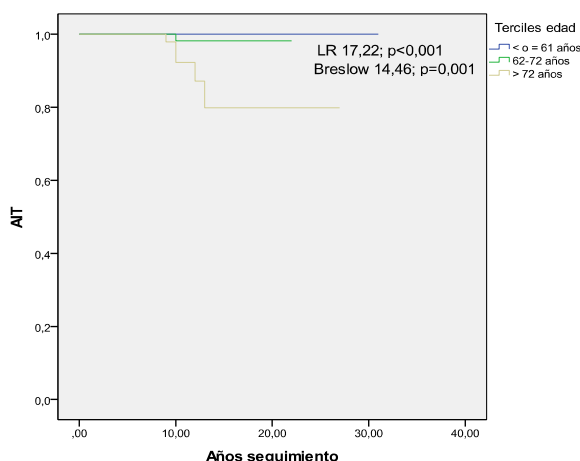


Figura 209

Existe una tendencia a que los pacientes con niveles de colesterol total inferiores a la

mediana desarrollen más AIT (LR 3,04;  $p=0,081$ ; Breslow 2,37;  $p=0,12$ ); ver figura 210.

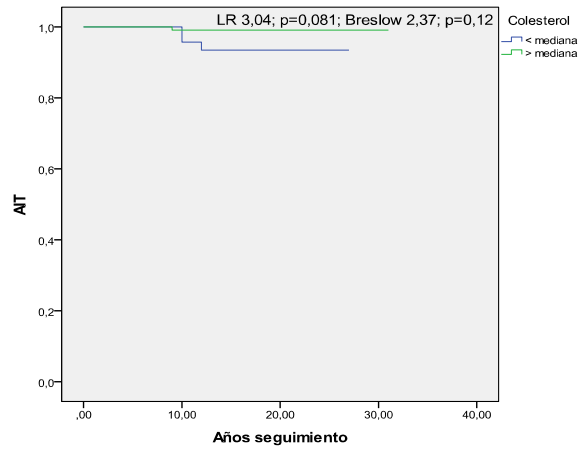


Figura 210

6. **Fibrilación auricular.** Los pacientes más mayores desarrollaban más episodios de fibrilación auricular -FA- (LR 21,88;  $p<0,001$ ; Breslow 14,54;  $p=0,001$ ; ver figura 211), al igual que aquellos que presentaban hipertensión arterial sistólica en el momento de la inclusión (LR 4,09;  $p=0,043$ ; Breslow= 1,83;  $p=0,18$ ; ver figura 212).

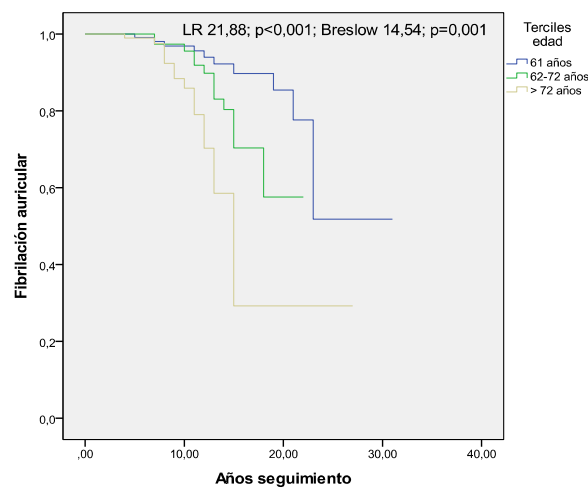


Figura 211

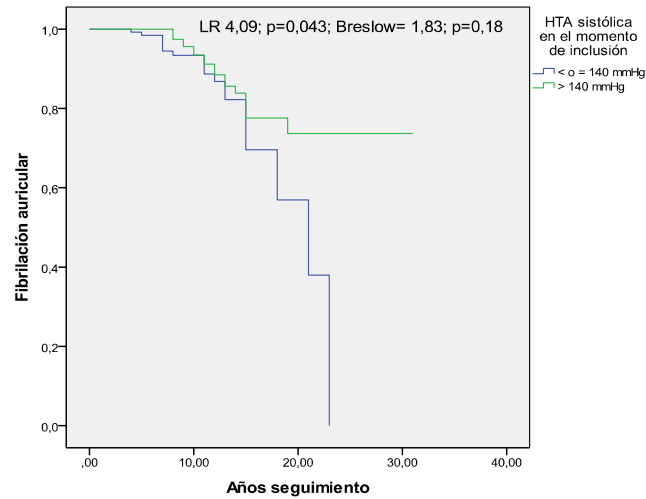


Figura 212

Si realizamos un análisis de regresión de Cox incluyendo hipertensión y edad encontramos que el único factor que se relaciona de forma independiente con la aparición de fibrilación auricular es la edad. Es de destacar que si introducimos en el modelo de regresión de Cox las variables terapéuticas (“antiagregantes” y “estatinas” en el momento de la inclusión) el único factor independiente sigue siendo la edad.

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.
Paso 1 Tercilesedad	,830	,208	15,955	1	,000

Tabla 28. Regresión de Cox

7. **Hiperuricemia.** Los pacientes de más edad (terciles) desarrollaban más episodios de hiperuricemia (LR 14.62;  $p < 0,001$ ; Breslow 13,23;  $p < 0,001$ ); ver figura 213, al igual que aquellos que presentaban hipertensión arterial sistólica en el momento de la inclusión (LR 7,97;  $p = 0,005$ ; Breslow=3,19;  $p = 0,07$ ); ver figura 214.



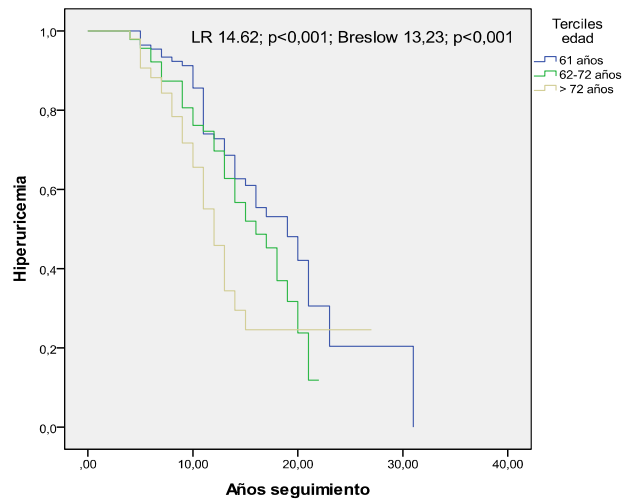


Figura 213

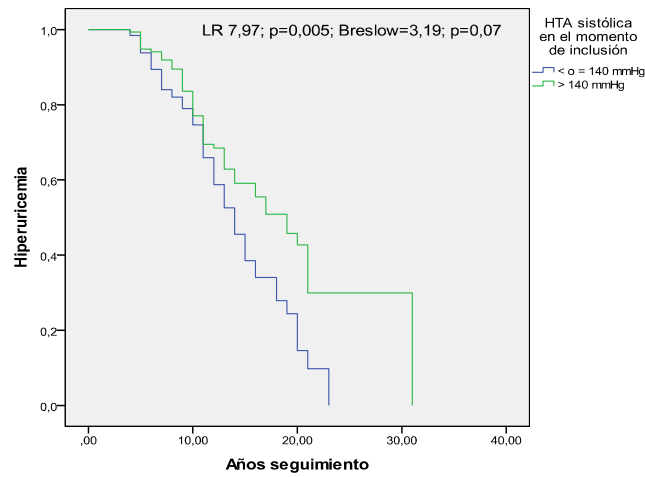


Figura 214

La creatinina por encima de la mediana también se asociaba al desarrollo de hiperuricemia (lógicamente) (LR 13,93;  $p < 0,001$ ; Breslow 13,46;  $p < 0,001$ ; ver figura 215) al igual que los valores de colesterol por debajo de la mediana (LR 9,58;  $p = 0,002$ ; Breslow 10,32;  $p = 0,001$ ; ver figura 216).

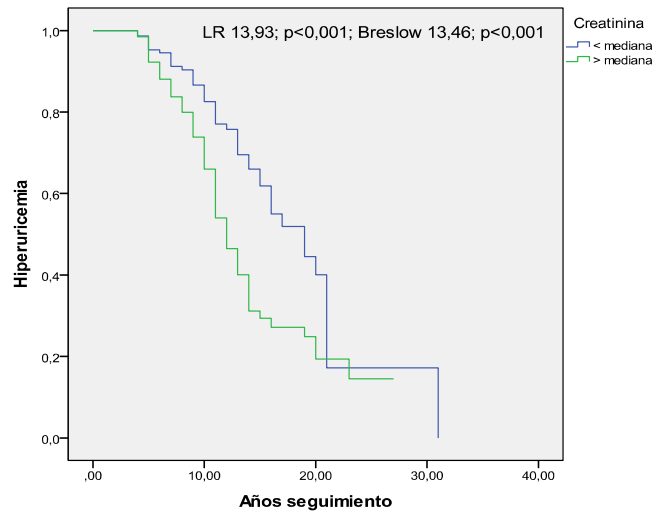


Figura 215

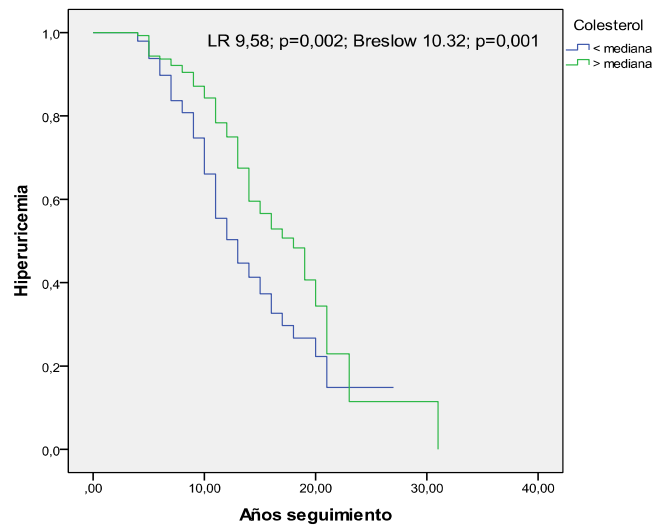


Figura 216

Si realizamos un análisis de regresión de Cox incluyendo todos estos parámetros encontramos que los principales factores que se relacionan de forma independiente con la aparición de hiperuricemia son mediana de creatinina y edad en terciles, en este orden.

**Variables en la ecuación**

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	Mediana Cr	,712	,193	13,589	1	,000	2,037
Paso 2	Tercilesedad	,281	,124	5,117	1	,024	1,324
	Mediana Cr	,581	,203	8,199	1	,004	1,788

Tabla 29. Regresión de Cox (hiperuricemia).

8. **Enfermedad arterial periférica.** No encontramos asociación entre el desarrollo de enfermedad arterial periférica durante el seguimiento y ninguno de los parámetros analizados.

### ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD

Durante el seguimiento fallecieron 29 varones (18,6%) y 22 mujeres (15,28%), no habiendo diferencias significativas en esta proporción. En total fallecieron 51 pacientes (17%). La mortalidad no se asoció al sexo, ni al antecedente familiar de hipertensión arterial. Sí en cambio se asoció sorprendentemente al antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2, donde la mortalidad es mayor en los pacientes que no tenían antecedentes diabéticos en la familia (Log Rank 9,88;  $p=0,002$ ; Breslow 8,64,  $p=0,003$ ; ver figura 217) y ocurre lo mismo con los que no tenían antecedente familiar de dislipemia (LR=5,63;  $p=0,018$ ; Breslow= 2,96;  $p=0,085$ ; ver figura 218).

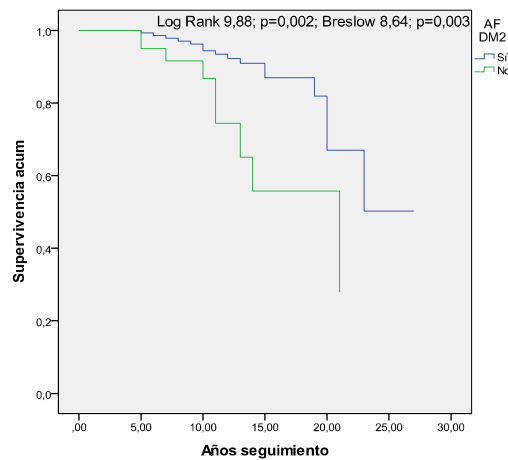


Figura 217

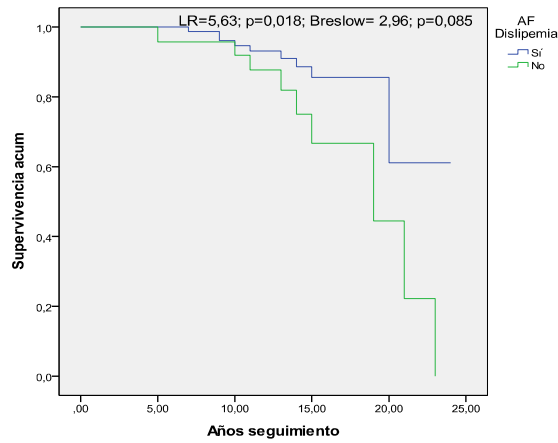


Figura 218

Aquellos individuos sedentarios o que prácticamente no realizaban actividad física presentaban significativamente una mayor mortalidad que los que sí la hacían (Log Rank=3,96;  $p=0,047$ ; Breslow 2,84;  $p=0,09$ ; ver figura 219).

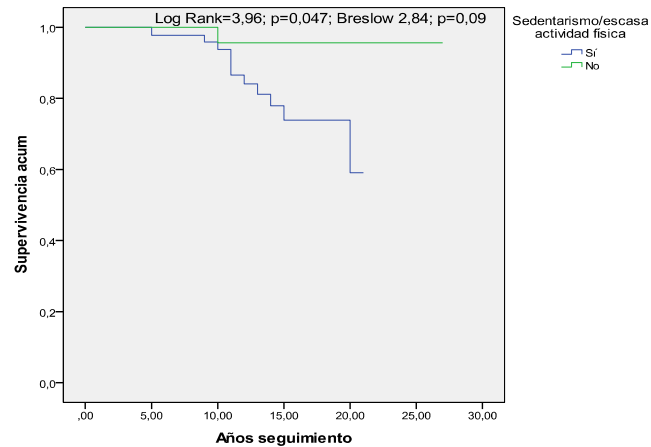


Figura 219

Como es lógico, la mortalidad se relacionó con la edad, falleciendo más los pacientes mayores de 72 años (Log Rank 40,19;  $p<0,001$ ; Breslow 35,7;  $p<0,001$ ; ver figura 220).

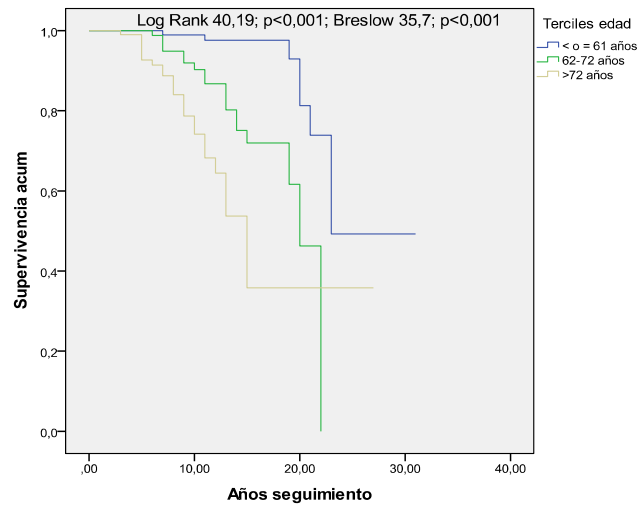


Figura 220

También en los pacientes dislipémicos se encontró menor mortalidad que en los no dislipémicos (Log Rank 3,71;  $p=0,054$ ; Breslow 4,48;  $p=0,034$ ; ver figura 221); al igual que tener niveles de colesterol por encima de la mediana (200 mg/dL) en el momento de la inclusión en el estudio se relacionó con menor mortalidad (Log Rank 4,63;  $p=0,031$ ; Breslow 5,17;  $p=0,023$ ; ver figura 222).

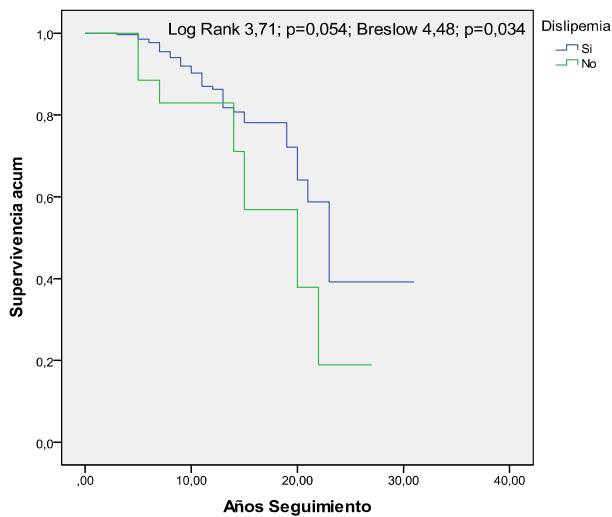


Figura 221

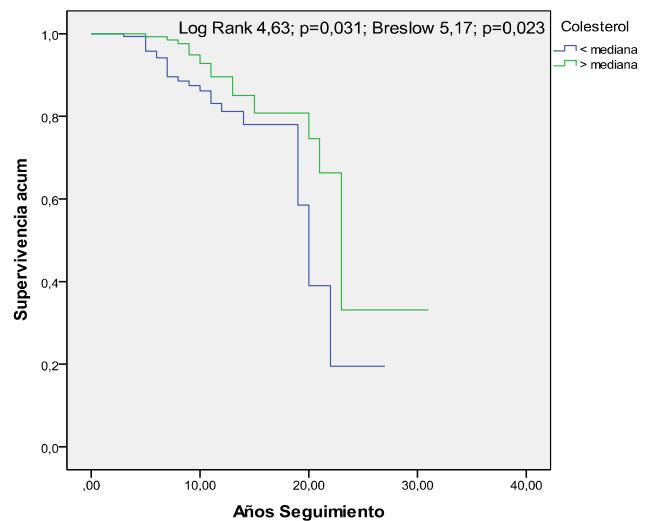


Figura 222

Eliminando los pacientes que tomaban estatinas se observa un resultado similar, fallecen más los que no tienen dislipemia (7 de 22) frente a los que sí tienen dislipemia (15 de 101). Log Rank=5,11; p=0,024; Breslow 5,43, p=0,020. Ver figura 223.

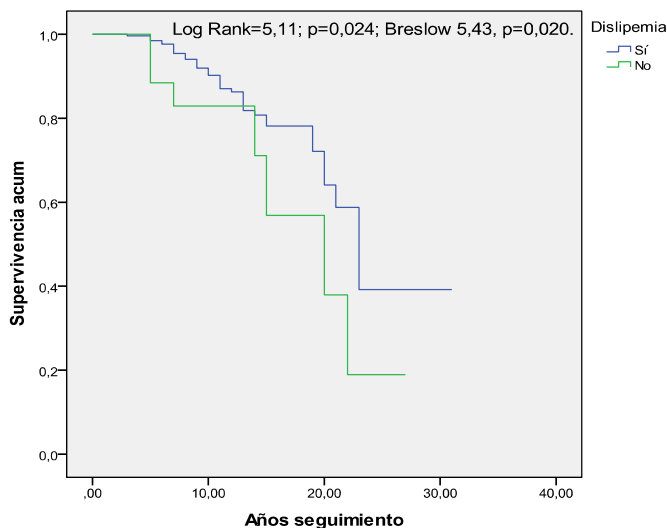


Figura 223

No se encontró diferencias en la mortalidad en los pacientes hipertensos (LR 0,18; p=0,67; Breslow 0,70, p=0,40), ni en los hiperuricémicos (LR 0,57 p=0,46; Breslow 0,84, p=0,36).

No se encontró asociación entre los pacientes que habían presentado un evento compatible con cardiopatía isquémica, ni con los que presentaron enfermedad arterial periférica, ni con ictus. Sí se encontró asociación entre AIT y mortalidad (LR 6,36, p =0,012; Breslow 1,40, p=0,24; ver figura 224) al igual que entre fibrilación auricular y mortalidad (LR 5,39, p =0,02; Breslow 1,04, p =0,31; ver figura 225).

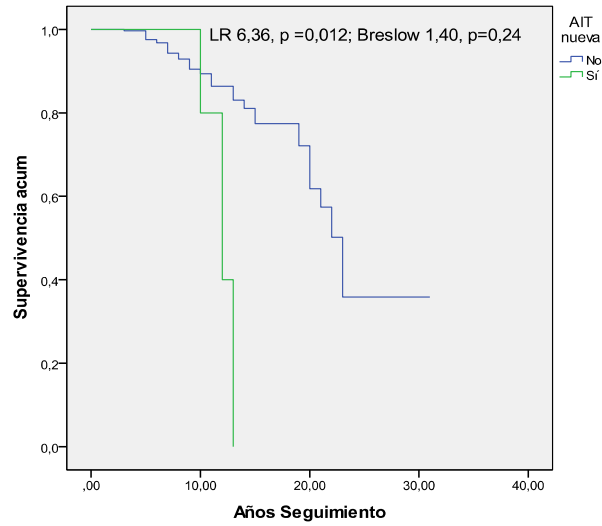


Figura 224

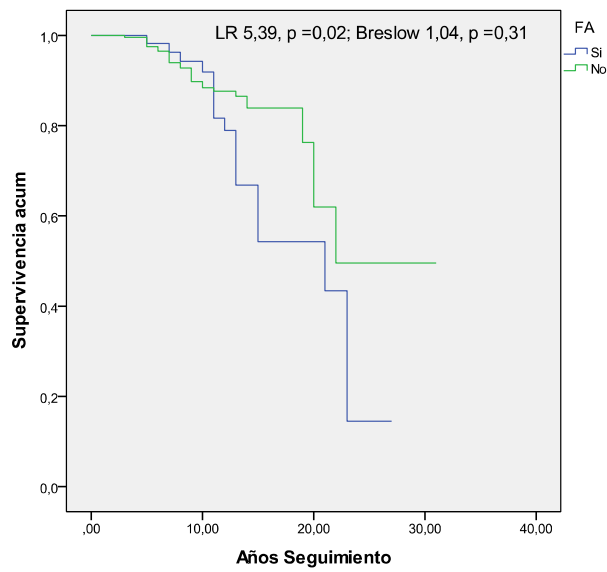


Figura 225

La insuficiencia cardíaca se asoció a mayor mortalidad (LR 9,37;  $p=0,002$ ; Breslow 4,81;  $p=0,028$ ); ver figura 226.

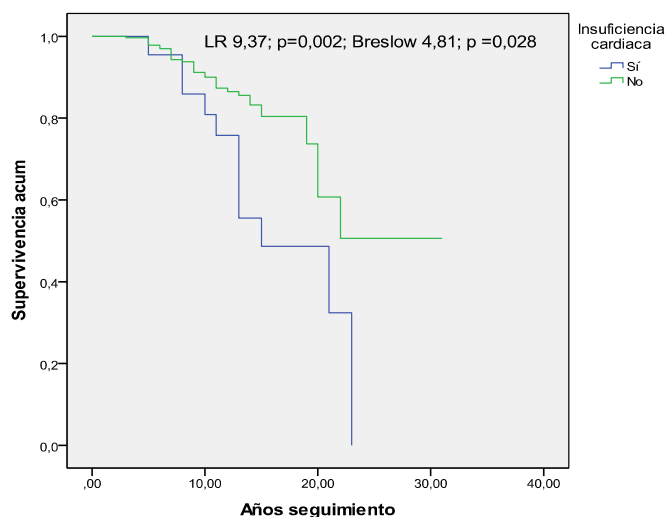


Figura 226

No se encontró asociación entre el hecho de dormir siesta y mortalidad o entre mayor inestabilidad emocional y mortalidad. Tampoco se encontró relación entre tabaquismo y mortalidad o entre consumo de alcohol y mortalidad. Otro hallazgo a destacar es que no se encontró relación entre obesidad y mortalidad al estudiarlo con las curvas de Kaplan y Meier (LR 1,08;  $p = 0,30$ ; Breslow 1,22;  $p = 0,27$ ).

Al realizar un análisis de regresión de Cox encontramos que los únicos parámetros que mostraban relación independiente con la mortalidad eran la edad y el sedentarismo.

		Variables en la ecuación				
		B	ET	Wald	gl	Sig.
<b>Paso 1</b>	Terciles edad	1,617	,458	12,485	1	,000
<b>Paso 2</b>	Terciles edad	1,739	,489	12,643	1	,000
	Sedentarismo	-2,014	1,094	3,391	1	,066

Tabla 30. Regresión de Cox

Este resultado no se modifica si introducimos las variables “estatinas” y “antiagregantes”.



## ***DISCUSIÓN***

## DISCUSIÓN

La isla de El Hierro tiene una población de 10675 habitantes<sup>1</sup>. Existen en la actualidad 988 diabéticos tipo 2 de los cuales han fallecido aproximadamente unos 200<sup>2</sup>, es decir, que en el momento actual existen en torno a 800 pacientes adultos con diabetes tipo 2, lo que sin duda supone una prevalencia en relación a la población adulta de alrededor del 10%, ya que el número de adultos mayores de 19 años es de 8780. Estos datos, relativos a la población general de la isla, concuerdan con los derivados de un trabajo preliminar realizado por nuestro grupo en el que encontrábamos un 15% de diabéticos tipo 2 en una selección retrospectiva, al azar, de 334 historias clínicas de un total de 7300 adultos atendidos en el Hospital de El Hierro (Martín-González et al., 2014). La elevada prevalencia encontrada concuerda con lo referido en la literatura tanto a nivel europeo (Baumeister et al., 2015) como a nivel nacional (Ruiz-Ramos et al., 2006, Valdés et al., 2014) e incluso es inferior a la descrita por otros autores como Soriguer et al. (2012), que encuentran una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en España del 13,8%. En nuestro medio, Cabrera et al.(2008) encontraron en la población canaria una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 del 11% (10% en mujeres y 12% en hombres), similar a la que hallamos en nuestro trabajo. Otros estudios locales encuentran una prevalencia ligeramente superior, como el realizado en Santa María de Guía, en Gran Canaria, donde se describe una prevalencia de diabetes del 15,9% (de Pablos-Velasco et al., 2001) o la encontrada por Boronat et al. (2006) en un estudio realizado en Telde (también en la isla de Gran Canaria) que alcanzó el 13,2%.

Por lo tanto, la población total de diabéticos tipo 2 de El Hierro comprende unas 800 personas, y en el presente estudio hemos recogido una selección al azar de algo más del 35% de esos diabéticos, incluyendo la mayoría de aquéllos de los que constan datos fehacientes de sus características biológicas tanto en el momento de la inclusión como a lo largo del seguimiento.

---

1 Datos extraídos del Instituto Canario de Estadística (ISTAC).

2 Datos extraídos del registro de historias clínicas de Atención Primaria del área de salud de El Hierro.

Llama la atención la alta prevalencia de antecedentes familiares de diabetes en nuestros pacientes diabéticos, que ronda el 80%, cifra muy superior a la reportada en otros colectivos (Ramachandran et al., 2000, quien encuentra sólo un 24.7%; Svensson et al. con un 34%). Es de destacar también que se ha descrito una fuerte asociación entre historia familiar de diabetes y aparición de la misma, con un riesgo relativo de 2.72 (Scott et al., 2013).

## **OBESIDAD**

El primer dato que destaca es la prevalencia muy elevada de obesidad (media de IMC =31 kg/m<sup>2</sup>), con un total de obesos del 54,6%. Este parámetro es especialmente relevante en el estudio que nos ocupa, ya que es conocido el efecto promotor de la resistencia insulínica de los ácidos grasos libres, tanto a nivel del islote como de la utilización periférica de la glucosa. Destaca que la prevalencia de obesidad en esta población diabética supera a la encontrada en el estudio anteriormente citado (Martín-González et al., 2014) en el que únicamente había un 24,6% de obesos y también supera con creces a la descrita en otros estudios, tanto realizados en nuestro entorno (Cabrera et al., 2008) como a nivel nacional (Aranceta et al., 2003; Valdés et al., 2014; Coll et al., 2015), si bien en estos estudios se incluyó población general. En diabéticos la prevalencia de obesidad es superior, ya que ambas entidades están íntimamente relacionadas: la obesidad favorece el desarrollo de diabetes y potencia sus consecuencias. Las cifras de obesidad en diabéticos descritas en la literatura oscilan entre un 40 y un 50% (Carrasco et al., 2004; Nsiah et al., 2015) aunque otros autores describen una menor prevalencia, como Benito-López et al. (2004) quienes evaluaron el perfil de 5395 pacientes diabéticos tipo 2 seguidos en Atención Primaria en España y encontraron que la prevalencia de obesidad fue del 34%, muy inferior a la encontrada en nuestra serie.

La obesidad, al generar un aumento del volumen absoluto de ácidos grasos que en un momento dado circulan en sangre y llegan al hígado es un factor patogénico de la diabetes tipo 2 (Del Prato et al., 2002; Lankinen et al., 2015). Es un factor corregible, mediante ejercicio y dieta, aunque en el presente trabajo no hayamos encontrado relación entre actividad física e IMC. Con respecto a la actividad física hay que señalar que es una variable referida por el propio paciente, no objetivada. No es frecuente en nuestro medio que la población esté especialmente acostumbrada a dar largos paseos -en el Hierro se verían dificultados por la orografía del terreno-, que sin duda ejercerían un efecto beneficioso sobre enfermedades como la obesidad. Llama también la atención que la obesidad era marcadamente más frecuente en los más jóvenes. De hecho, la prevalencia de obesidad (definida por un IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>) en el colectivo más joven era de casi un 70% mientras que en los mayores de 72 años la proporción era sólo del 42% ( $\chi^2=12,35$ ;  $p=0,002$ ), a pesar incluso de que los jóvenes habían sido seguidos durante un período más largo de tiempo ( $F=21,40$ ;  $p<0,001$ ), lo que podría haber dado lugar a una intervención terapéutica más prolongada. Si no parece influir la actividad física ni tampoco el tiempo de seguimiento médico recibido es necesario buscar explicaciones alternativas a esta prevalencia extremadamente alta y a nuestro juicio peligrosa, que en cualquier caso refleja una escasa conciencia de la importancia del problema. En las mujeres, existía una mayor prevalencia de sedentarismo y precisamente en ellas había también una mayor proporción de obesas y de obesas mórbidas, lo que en cierta manera sí que sugiere que el escaso ejercicio puede jugar un papel, como ha sido señalado también en otros colectivos (Sedlak et al., 2015).

## **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Otro de los problemas importantes que presentaban los pacientes en el momento de la inclusión es la elevada prevalencia de hipertensión arterial, que superaba con creces el 50% en la mujer. La hipertensión arterial es un conocido factor de riesgo vascular, tal vez patogenéticamente relacionado con la diabetes mellitus tipo 2, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad en las que domina la resistencia insulínica y por lo tanto, la hiperinsulinemia. La insulina aumenta la reabsorción de sodio a nivel tubular renal constituyendo por tanto una causa directa de hipertensión. La prevalencia de hipertensión arterial en el momento de la inclusión es muy elevada superando la descrita para la población general encontrada tanto en otros estudios realizados en Canarias, como en España (Pacak et al., 2009), aunque en un estudio de Lacruz et al. (2015) realizado en Estados Unidos en 1436 personas de entre 45-83 años la prevalencia supera el 70%. En cualquier caso este resultado puede interpretarse como confirmación del vínculo patogénico que acabamos de mencionar entre diabetes e hipertensión.

La hipertensión y la obesidad pueden considerarse por lo tanto manifestaciones clínicas derivadas de la fase inicial de la diabetes mellitus tipo 2. En este trabajo esto se ve corroborado por la relación significativa existente entre ambos parámetros, es decir, entre IMC e hipertensión sistólica por un lado y diastólica por otro. La importancia de la hipertensión como factor de riesgo se ve corroborada al analizar la evolución de las cifras de tensión arterial sistólica en relación con la mortalidad. Observamos que aquellos pacientes que fallecían tenían cifras de tensión arterial basales más elevadas ( $F 9,52$ ;  $p = 0,03$ ) y sin que presentaran una clara tendencia a controlarse a lo largo del estudio, en contraste con lo que ocurría en los pacientes vivos, en los que las cifras medias de tensión arterial sistólica prácticamente nunca superaron los 140 mmHg.

Hipertensión, obesidad, resistencia insulínica y otros factores como hiperuricemia forman parte del así denominado síndrome metabólico, término acuñado por Reaven en 1988 que recogía

observaciones previas apreciadas por la comunidad médica, que relacionaban obesidad, diabetes y riesgo vascular. La definición del síndrome ha sufrido variaciones a lo largo del tiempo utilizándose actualmente la presencia de intolerancia hidratarbada, dislipemia, obesidad troncular e hipertensión (NCEP Expert Panel, 2001). Estas variaciones radican fundamentalmente en qué variables de éstas se incluyen y cuál es el punto de corte de las mismas, pero en el fondo todas definen una situación de elevado riesgo vascular (se llegó a calificar al síndrome metabólico de “síndrome mortífero”). Siguiendo el consenso de la NCEP-ATP-III hemos definido el síndrome metabólico en nuestra serie si coexistían al menos tres de los siguientes criterios: diabetes, obesidad troncular e hipertensión arterial y/o dislipemia. Con esa metodología hemos encontrado un 74% de individuos afectados, proporción igual o superior a la encontrada por otros grupos en colectivos poblacionales distintos. Así, Paternina-Caicedo et al (2009) en un estudio realizado en Colombia en hipertensos encuentra una prevalencia del 59,9%. Boyle et al (2015) encuentran una prevalencia de síndrome metabólico de sólo el 23% en mujeres aborígenes australianas sanas frente a un 51% en un subgrupo afecto por ovario poliquístico; Kim y So (2015) refieren en la población coreana de edad superior a 65 años una prevalencia de 43,6%, que se incrementaba en los individuos que llevaban una vida sedentaria. En un estudio canadiense la prevalencia global es aún más baja, de un 28,4% (Blanc-Lapierre et al., 2015). Todos estos trabajos definieron síndrome metabólico siguiendo los criterios de la NCEP-ATP-III. En un estudio realizado en España que incluyó 24670 individuos la prevalencia del síndrome metabólico era del 31% (Fernández-Bergés et al., 2012). Sin embargo, en un colectivo de 716 mujeres postmenopáusicas de la provincia de Cuenca, la prevalencia de síndrome metabólico fue de 61,7% (Orgaz-Gallego et al., 2015). Esta cifra es superior a la encontrada en un estudio previo en 2005 realizado en población trabajadora activa en España donde la prevalencia fue de un 10,2%, si bien en este caso el diagnóstico de síndrome metabólico se realizó aplicando el índice de masa corporal en lugar del perímetro abdominal (empleando los criterios modificados de NCEP-ATP-III) (Alegría et al., 2005). En relación a la prevalencia en

población diabética, las cifras son en general inferiores a las observadas por nosotros. Así, Hathur et al (2015) encuentra una prevalencia de 33,7% en 249 diabéticos. En cambio, Ipadeola y Adeleye (2015) observan una proporción de 66% de pacientes afectados de síndrome metabólico entre una población de 340 diabéticos.

La presencia de una proporción elevada de síndrome metabólico y obesidad puede explicar que una porcentaje considerable de pacientes diabéticos presentaran al ingreso cifras de HbA1c francamente elevadas: el percentil 80 es superior a 7,82% (en 36 pacientes) y el percentil 90 superior a 9,6% (en 16 pacientes). La HbA1c es un excelente marcador de grado de lesión que está provocando en un momento determinado la hiperglucemia crónica, que a su vez se relaciona con la lesión vascular. En nuestro estudio se comprueba que si bien se logra inicialmente un mejor control de esta variable, en el último punto (en el que ya había menos enfermos incluidos) los niveles vuelven a dispararse, como se observa en la figura 187 subiendo también el valor del percentil 80 de la HbA1c. Contrasta en cierta manera este hecho con la mejoría de la obesidad y desde luego de la hipertensión arterial. Tal vez la calidad de la dieta pueda jugar un papel en este inquietante hallazgo. Sin que, como médico responsable de la atención de estos pacientes, lo haya cuantificado de forma precisa, tengo la impresión de que los pacientes mayores (en el tercer tercil de edad) cumplían mejor las medidas dietéticas “clásicas”. En este sentido puede interpretarse también el hallazgo de una mayor obesidad entre los más jóvenes, y que sean especialmente las mujeres más jóvenes las que mayor obesidad presentaban ( ver figura 30).

En los pacientes con diabetes tipo 2 la deficiencia relativa de insulina y la obesidad están asociadas a hipertrigliceridemia, concentraciones de colesterol HDL bajas en suero y a colesterol LDL elevado (Garg et al., 1990; O’Brien et al., 1998). Este patrón de anomalías en los lípidos se puede detectar antes de la aparición de hiperglucemia manifiesta. Para cualquier concentración de lipoproteínas de suero, los pacientes diabéticos tienen más enfermedad coronaria que los no

diabéticos. Este aumento en el riesgo puede ser debido en parte a la oxidación de las partículas de LDL, previamente comentada, o a la presencia de LDL pequeñas y densas o a la elevación en el suero de lipoproteína (a) (O'Brien et al., 1998).

Sorprendentemente en nuestro estudio los pacientes con dislipemia presentaban una menor mortalidad. Esto podría dar lugar a dos interpretaciones: por una parte tal vez los dislipémicos hubieran recibido tratamiento con estatinas. Se sabe que las estatinas tienen un efecto protector vascular (LaRosa et al., 2005) y hay estudios que asocian este tratamiento a una menor mortalidad. En diversos trabajos se han descrito las bondades de las estatinas, destacando en este sentido el realizado en pacientes con ACV establecido y niveles de colesterol normales. En ese estudio se demostró que aquellos que recibían estatinas presentaban una menor incidencia de un segundo ACV que aquellos que no (Amarenco et al., 2006). El presente trabajo, eminentemente descriptivo, no permite inferir conclusiones relativas a la bondad del tratamiento con estatinas, ya que no es un estudio controlado sino meramente observacional. Es por esta razón por lo que no podemos analizar en detalle ningún efecto terapéutico. Por ejemplo, cabría la posibilidad de que el médico responsable al considerar que la diabetes llevaba más tiempo de evolución y por lo tanto, presumiblemente, el paciente tuviera mayor lesión vascular, indicara la administración de estatinas que descendieran los niveles séricos de lípidos y que de esa manera la ausencia de dislipemia se asociara a mayor mortalidad. Más bien pensamos que el hecho de que los pacientes con dislipemia y/o con colesterol mayor de 200 mg/dl muestren una mejor supervivencia que el resto se enmarca plenamente en lo que se ha denominado epidemiología inversa, tal como se ha revisado recientemente (Velavan et al, 2007; Amezaga Urruela et al., 2012; Ahmadi et al., 2015). En un estudio realizado en 244 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca se encontró que los niveles de colesterol más bajos se asociaban a un peor pronóstico (Casas-Vara et al., 2012). En el mismo sentido, Wang et al. (2009), encuentran que los pacientes con antecedentes de



hipercolesterolemia afectos de síndrome coronario agudo presentaban una mortalidad intrahospitalaria menor que aquellos que no tenían antecedentes. Las razones que subyacen a estos hallazgos son poco conocidas, pero nuestros resultados se asemejan como hemos visto a los referidos por otros autores. Además, en el caso del valor pronóstico de los valores bajos de colesterol no encontramos una relación significativa entre éstos y el tratamiento con estatinas, lo que apoya nuestro hallazgo como expresión de la epidemiología inversa.

Otra asociación llamativa es la de una mayor mortalidad en aquellos que referían un mayor sedentarismo. Varias observaciones avalan su importancia. En un estudio prospectivo de 2.896 adultos con diabetes, los que caminaban durante al menos dos horas a la semana tenían tasas de mortalidad cardiovascular más bajas en comparación con los individuos inactivos (HR 0,66; IC del 95 % desde 0,45 hasta 0,96; 1,4 frente al 2,1 % por año, respectivamente) (Hu et al., 2004). En un estudio similar realizado en 3316 pacientes finlandeses con diabetes, tanto la actividad física en el tiempo en el trabajo y el ocio se asociaron con una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular (HR 0,69 para ambos) y la mortalidad total (HR 0,67 y 0,72, respectivamente) (Ajani et al., 2000). Recientemente se han aislado diversas mioquinas cuya secreción aumenta en relación con el ejercicio. Una de ellas es el BDNF (Foster, 2015), lo que ayuda a explicar la asociación con una menor incidencia de Alzheimer (Paillard et al., 2015). Esta observación se suma al ya conocido efecto del ejercicio sobre el fenotipo de la fibra muscular y su capacidad para utilizar la glucosa, que hemos descrito de forma detallada en la introducción. Así, atletas entrenados muestran un predominio de fibras que consumen óptimamente la glucosa. Si estos atletas dejan de practicar ejercicio rápidamente se produce un cambio hacia fibras tipo 1, más dependientes del metabolismo oxidativo, lo que conlleva una forma de resistencia a la insulina. Nosotros no hemos encontrado relación entre grado de control de la diabetes (valorado mediante hemoglobina glicosilada) y sedentarismo, pero lo cierto es que el sedentarismo se asocia a una mayor mortalidad en congruencia con lo que acabamos de comentar. De hecho, está demostrado que el ejercicio se asocia

a una mayor supervivencia en un estudio realizado en 11.192 adultos mayores de 65 años (Bouzas-Mosquera et al., 2015). Como señalamos en los resultados, una vez realizada la regresión de Cox, los únicos parámetros que guardaban relación independiente con la mortalidad fueron el sedentarismo y la edad.

La HbA1c es un marcador de riesgo vascular. Esto quedó plenamente demostrado en el estudio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), ensayo clínico realizado en una cohorte de más de 4000 pacientes diabéticos tipo 2 con largo tiempo de seguimiento (22 años), en el que se demuestra que el control estricto de la glucemia en enfermos tratados con insulina o sulfonilureas logra por un lado un descenso de la hemoglobina glicosilada [HbA1c 7.0 % *versus* 7.9 % en el grupo “control” (tratamiento menos estricto)] que se traduce en un descenso significativo de las complicaciones microvasculares (de un 25%), y casi significativo de las macrovasculares, incluyendo el infarto de miocardio (descenso de un 16%,  $p=0.052$ ). Es decir, el beneficio (significativo) del control de la glucemia en la reducción del riesgo cardiovascular (derivado de la ateromatosis) en la diabetes mellitus tipo 2 no se estableció en dicho estudio (ni tampoco ha sido claramente establecido hasta el momento).

En un subgrupo del citado estudio, incluyendo a 1148 pacientes hipertensos se vio que el tratamiento con IECAS o betabloqueantes, con lo que se lograba un descenso de la TA desde 154/87 mmHg a 142/82 mmHg, disminuía aún más el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Cada reducción de 10 mmHg en la presión sistólica media se asoció con una reducción del riesgo de 12% en cualquier complicación relacionada con la diabetes (incluyendo la enfermedad cardiovascular). El riesgo más bajo se produjo a una presión sistólica por debajo de 120 mmHg.

La enfermedad coronaria constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus. Los diabéticos, no sólo sufren una mayor prevalencia de

enfermedad coronaria sino un mayor grado de isquemia miocárdica silente. La importancia de la asociación entre la diabetes y las enfermedades cardiovasculares quedó patente en el Estudio Framingham del Corazón (Kannel et al., 1979) y el Estudio de Intervención de Factores de Riesgo Múltiple (MRFIT) (Stamler et al., 1993). En el estudio Framingham la presencia de diabetes duplicó el riesgo ajustado por edad para las enfermedades cardiovasculares en los hombres y lo triplicó en las mujeres (Kannel et al., 1979). La diabetes sigue siendo un importante factor de riesgo cardiovascular independiente incluso al ajustar por la edad avanzada, la hipertensión, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la hipertrofia ventricular izquierda. Además, en la mayor parte de los trabajos (Robertson et al., 1968; Waller et al., 1980; Pajunen et al., 2000; Stein et al., 1995; Granger et al., 1993; Natali et al., 2000), pero no en todos (Pajunen et al., 1997) han encontrado que la extensión de la enfermedad en las arterias coronarias es mayor entre los pacientes diabéticos. La enfermedad coronaria multi-vaso también es común en pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2, sobre todo. Existe un aumento gradual en el riesgo cardiovascular al aumentar la hiperglucemia en pacientes con diabetes manifiesta y, en concordancia, entre HbA1c y la extensión de la enfermedad coronaria. Esto fue sugerido en una revisión de 315 pacientes con diabetes que fueron sometidos a angiografía coronaria debido a dolor torácico (Ravipati et al., 2006). La media de HbA1c aumentó progresivamente en pacientes con 0, 1, 2, o 3-4 vasos afectados (6,7%, 8,0%, 8,8%, y 10,4%, respectivamente, una tendencia que era altamente significativo). No hubo diferencia significativa entre los cuatro grupos en la duración de la diabetes o la prevalencia del tabaquismo, hipertensión, o dislipidemia.

En nuestro trabajo la proporción de pacientes que desarrollaron cardiopatía coronaria fue de 11.40% (34 casos). Estas cifras parecen inferiores a las referidas en otros estudios como por ejemplo, el propio UKPDS, con un 14% (Stratton et al., 2000) o lo referido por Morrish et al (1991) quienes encuentran un 18,8% de casos de infarto de miocardio tras 8,33 años de seguimiento, aunque se acercan más a algunos estudios españoles. Por ejemplo, Tomas et al (2006) en 1050

varones seguidos 28 años encuentra una incidencia de enfermedad coronaria del 17,4% y Rius et al, tras 6,3 años de seguimiento encuentra una prevalencia del 6,3% de enfermedad coronaria en 174 diabéticos (Rius Riu et al., 2003). Cañón-Barroso et al (2006) comunican una incidencia acumulada tras diez años de 14,7% en varones y 13,3% en mujeres y Jimeno-Mollet et al (2005), observaron una incidencia acumulativa de enfermedad coronaria del 17% (18,5% en los varones y 15,2% en las mujeres) tras 10 años de seguimiento. En estudios transversales se han reportado valores de prevalencia de enfermedad coronaria entre el 10,5% y el 19,8%, y las del ictus entre el 3,3% y el 11,8% (Arroyo et al., 2005; de la Calle et al., 2003; Esmatjes et al., 2004; Hernández et al., 1991; Lahoz-Rallo et al., 2006; Lara-Surinach et al., 1996; Mur-Martí et al., 1995; Zorrilla-Torras et al., 1997). Como sugiere fuertemente –aunque no demuestra- el estudio UKPDS (UKPDS, 1998), el mal control de la diabetes es probablemente responsable del desarrollo de estas complicaciones, aunque hemos de decir que hasta la fecha, los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado un efecto beneficioso de la terapia intensiva en los resultados macrovasculares en la diabetes tipo 2. Los ensayos VADT (Duckworth et al., 2009), ACCORD (Gerstein et al., 2011) y el ADVANCE (Patel et al., 2007) fueron diseñados para estudiar los efectos de la terapia intensiva frente a la convencional en los resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes de larga evolución (duración de 8 a 12 años). Ninguno demostró un claro beneficio y los resultados de ACCORD mostraron un aumento significativo en cuanto a mortalidad cardiovascular en la terapia intensiva. **Se** ha esgrimido que los verdaderos “culpables” de la mortalidad cardiovascular en la diabetes son los factores de riesgo clásicos asociados a la misma y no la hiperglucemia en sí. En efecto, los pacientes con diabetes tienen una mayor carga de factores de riesgo aterogénicos que los no diabéticos, incluyendo la hipertensión, la obesidad, anormalidades en los lípidos, y el fibrinógeno plasmático elevado (Grundy et al., 1999; Hammoud et al., 2000). Muchos de estos factores de riesgo también están presentes en el estado prediabético antes de la conversión a la diabetes tipo 2 manifiesta (Haffner et al., 2000).

Los pacientes que tienen asociado un síndrome metabólico (obesidad abdominal, hipertensión, diabetes, dislipidemia) asocian un mayor riesgo cardiovascular. Por tanto, el riesgo de cardiopatía isquémica en los diabéticos varía ampliamente con la intensidad con la que se presentan estos factores. La evidencia es más fuerte para la hipertensión, elevación de LDL, el tabaquismo, el síndrome metabólico, la hiperglucemia y la microalbuminuria (Martín-Timón et al., 2014).

En nuestro estudio los factores relacionados con la insuficiencia cardíaca de nueva aparición (entidad en la que puede jugar un papel tanto la cardiopatía isquémica como la hipertensión arterial y la propia microangiopatía diabética) son la edad, la tensión arterial, la creatinina elevada y la obesidad. Sin embargo, mediante el análisis de regresión de Cox se identifica que los factores que guardan relación independiente con el desarrollo de insuficiencia cardíaca son edad, obesidad y creatinina. Es fuertemente llamativo que el único factor que se relaciona con la cardiopatía isquémica es el colesterol por debajo de 200 mg/dl. Dado que esto podría deberse a que eran individuos en tratamiento con estatinas analizamos si dicho tratamiento también estaba relacionado con la cardiopatía isquémica y realizamos un análisis de regresión de Cox para ver si su uso desplazaba al colesterol de la citada relación. Encontramos que ambos factores se relacionan de forma independiente (e inversa, es decir colesterol bajo y ausencia de estatinas) con el desarrollo de cardiopatía isquémica, lo que de nuevo pone en primer plano el fenómeno de la epidemiología inversa.

La fibrilación auricular puede considerarse como una consecuencia tanto de la insuficiencia cardíaca como de la cardiopatía isquémica. Aparece en nuestra serie como dato nuevo en 43 pacientes y estaba presente en el momento de la inclusión en 56 más. Es decir, casi un tercio de la población incluida presentaba fibrilación auricular. En la población occidental mayor de 65 años la prevalencia de FA oscila entre el 5 y el 8% en los mayores de 65 años (Martínez-Rubio et al., 2013) y es mucho más baja (1,6-2.6%) en población asiática (Iquchi et al., 2008). Tal vez la prevalencia

encontrada en nuestro estudio es tan elevada por la conjunción de diabetes, obesidad e hipertensión arterial, factores todos ellos relacionados con el desarrollo de fibrilación auricular. Aun así, la incidencia de fibrilación auricular de nueva aparición es más elevada en el presente estudio con un 14,3% que la referida por otros (Alonso et al., 2015) quienes encuentran una incidencia del 5,4% en un periodo de seguimiento de 9 años. En nuestro trabajo, fueron factores que se relacionaron con la aparición de fibrilación auricular de novo la edad y la tensión arterial sistólica baja. Esto es susceptible de una doble interpretación, lo más probable es que la tensión arterial más baja lo que puede indicar es un menor gasto cardiaco, sugestivo de insuficiencia cardiaca. El desarrollo de una fibrilación auricular supone una reducción del 25% del gasto cardíaco, lo que puede traducirse en una hipotensión.

Además de la ya comentada elevada prevalencia de hipertensión arterial en el momento de la inclusión, esta patología frecuentemente aparece a lo largo del seguimiento de nuestros pacientes diabéticos, con un 17% de incidencia. Esta entidad sin duda influye en el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Los mecanismos conducentes a la aparición de la hipertensión arterial en la diabetes fueron comentados ampliamente en la introducción e incluyen la hiperinsulinemia propia de las fases iniciales de resistencia insulínica, la obesidad y la arteriosclerosis progresiva. Es evidente que en esta última, al margen de los mecanismos relacionados con la diabetes, influya la edad de manera destacada, aunque conviene resaltar que desde el punto de vista estadístico no observamos ningún factor que se relacionara de forma independiente con la aparición de hipertensión arterial en nuestros pacientes. Puede influir en ello la elevadísima proporción de pacientes ya hipertensos en el momento de inclusión del estudio. En cualquier caso, a lo largo del periodo de observación la mayor parte de los hipertensos se controlan (como se ilustra claramente en las figuras 179 y 180). Quizás valga la pena destacar que en aquellos individuos de mayor edad la tensión arterial diastólica tiende a disminuir más y de forma significativa en relación con los más jóvenes, hecho

que no se observa con la hipertensión arterial sistólica. Este aumento de la tensión diferencial tal vez exprese una mayor rigidez de la pared arterial de los sujetos de mayor edad.

Con respecto al resto de complicaciones cardiovasculares observadas en estos pacientes a lo largo del estudio hemos de destacar que las cifras de enfermedad arterial periférica, ictus o TIA son más bien bajas, aunque concuerdan con las referidas en otros trabajos realizados en España. En estudios transversales se refiere una amplia gama de cifras relativas a la incidencia de estos procesos, oscilantes entre 5,6% y 24,5% (Bueno et al., 2008). En estudios longitudinales la incidencia de enfermedad arterial periférica es por ejemplo del 4% y la de ACV del 8% (Rius Riu et al., 2003).

La microalbuminuria es la manifestación clínica más temprana de la nefropatía diabética y se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. La magnitud del valor predictivo de la microalbuminuria se puso de manifiesto en una revisión de más de 9.000 participantes en el ensayo HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) (Gerstein et al., 2001). La presencia de microalbuminuria se asoció con un aumento del riesgo relativo del punto final compuesto que incluía la presencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular en las personas con y sin diabetes (1,97 y 1,61, respectivamente) (Gerstein et al., 2001). El riesgo de un evento cardiovascular adverso aumentó progresivamente con el aumento de los niveles absolutos de microalbuminuria. Un impacto similar de la microalbuminuria se encontró entre los participantes en el estudio LIFE (Wachtell et al., 2003). La relación de la orina albúmina-creatinina se midió en 7143 sujetos no diabéticos (mediana valor de 10.2mg/g]) y 1.063 sujetos con diabetes (valor medio 26.9 mg/g). Por cada aumento de 10 veces en la relación albúmina-creatinina, el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o

accidente cerebrovascular se incrementaron en un 39% y el riesgo de muerte cardiovascular en un 47 %. Los respectivos aumentos en el riesgo para los no diabéticos fueron 57 y 98%.

Las tasas de mortalidad cardiovascular anuales también aumentan con el empeoramiento de la nefropatía diabética. Esto se puso de manifiesto en un análisis de 5.097 sujetos en el UKPDS (Adler et al., 2003). Las tasas de mortalidad cardiovascular anuales para no nefropatía, microalbuminuria, macroalbuminuria y concentración de creatinina elevada o la terapia de reemplazo renal fueron 0.7%, 2.0%, 3.5% y 12.1 %, respectivamente (Adler et al., 2003).

En nuestro estudio la prevalencia de macroalbuminuria es relativamente escasa. Estuvo presente al ingreso en 18,75% de pacientes y sólo 2 presentaban macroalbuminuria. Únicamente la HbA1c se relacionaba de forma significativa con la microalbuminuria al ingreso ( $\chi^2=6,29$ ;  $p=0,012$ ), resultado plenamente lógico. A los 4 años la microalbuminuria estaba presente en el 16,67%, pero ya 5 pacientes tenían macroalbuminuria, cifras parecidas a las halladas a los 8 años ( 22,2%) y a los 12 (21,95%), pero en ningún caso encontramos relación entre microalbuminuria y ninguno de los parámetros de riesgo analizados (terciles de edad, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, mediana de colesterol, mediana de creatinina, perímetro abdominal y HDL mal controlado).

Otra de las manifestaciones cardinales de nefropatía diabética es la insuficiencia renal crónica. Aunque carecemos de datos relativos a la tasa de filtrado glomerular, la creatinina en nuestro estudio fue normal; incluso el percentil 90 era de 1,06 mg/dL y no varió significativamente a lo largo de la evolución, ya que el valor del percentil 90 es de 1,19 mg/dL en el año 12 de seguimiento.

La retinopatía diabética es otra de las manifestaciones microvasculares de la diabetes. En un estudio realizado en Portugal incluyendo a 56903 pacientes se encontró una incidencia anual de



4,60% de retinopatía diabética (Dutra Medeiros et al., 2015). Por otro lado, la prevalencia calculada en Estados Unidos de retinopatía diabética en pacientes diagnosticados por primera vez es del 20% en diabéticos tipo 2 (Morello, 2007). En una revisión de 35 estudios que incluían 22896 individuos con diabetes la prevalencia de retinopatía de cualquier grado fue de 34,6% (Yau et al., 2012). En un estudio realizado en Estados Unidos con 1006 pacientes diabéticos se encuentra una prevalencia de un 28,5%, existiendo en un 4,4% una retinopatía severa (Zhang et al., 2010). En trabajos más clásicos (Klein et al., 1984) se encuentra una prevalencia de retinopatía de 28,8% en pacientes con una evolución de su enfermedad menor de 5 años que llega a 77,8% en pacientes con diabetes de más de 15 años de evolución. Estas cifras contrastan con lo encontrado en nuestro estudio en el que se aprecia una prevalencia relativamente baja de retinopatía en el momento de la inclusión (6,9%) pero que va aumentando progresivamente a lo largo del tiempo hasta un 26,1% a los 12 años de seguimiento. Este hallazgo es en cierto modo paralelo a la relativamente baja prevalencia de microalbuminuria, y a la prácticamente inexistencia de insuficiencia renal crónica. Como era lógico, al inicio se encuentra una relación significativa con la HbA1c (test de Fisher  $p=0,008$ ), que se mantiene a lo largo del estudio (a los 4 años, HbA1c superior a la mediana:  $\chi^2=11,14$ ;  $p=0,001$ ; a los 8 años, HbA1c superior a la mediana:  $p$  según el test de Fisher 0,008). Estos resultados subrayan la importancia del control glucémico en su génesis.

## **MORTALIDAD**

La mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares comentadas -consecuencias derivadas del riesgo vascular- se asocian a una mayor mortalidad. De hecho, se piensa que la enfermedad coronaria es responsable del 75% de las muertes en diabéticos (Amsterdam et al., 2014) y hay un consenso general que apoya la relación entre HbA1c y mortalidad (Selvin et al., 2004). La mortalidad global de nuestro estudio es de 17% (habiendo fallecido 29 varones y 22 mujeres). Al

analizar los factores relacionados con la mortalidad alguno de los resultados obtenidos concuerdan plenamente con el conocimiento actual al respecto, como sería el hallazgo de una mayor mortalidad asociada a insuficiencia cardíaca y a fibrilación auricular, así como a enfermedad vascular cerebral. Evidentemente el mal control de la diabetes puede explicar este resultado, aunque no encontramos relación entre los niveles de HbA1c en el momento de la inclusión y mortalidad. También la arterioesclerosis es causa conocida de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y de insuficiencia cardíaca, y aumenta con la edad. En el presente estudio la edad sí se relacionó con una mayor mortalidad. Sin embargo, es llamativo que un factor de riesgo independiente asociado a mayor mortalidad sea el sedentarismo. Un resultado de esta naturaleza nos da a entender que el factor sedentarismo engloba a todos los otros factores clásicos de riesgo que guardaron relación con la mortalidad en el análisis univariante. Este resultado es importante, ya que es un factor en teoría fácilmente modificable. La mayor dificultad, a nuestro juicio, estriba en la escasa consciencia que existe en nuestra población de la trascendencia de realizar un ejercicio regular. El ejercicio no sólo optimiza la utilización de glucosa; junto con una dieta adecuada reduce la obesidad y todas sus consecuencias –desde su condición de estado proinflamatorio hasta su impacto en la vida cotidiana-, y, como se comentó antes, hay datos que sugieren que reduce la incidencia de Alzheimer y mantiene la neurogénesis.

Otro aspecto llamativo del presente estudio es que una mayor mortalidad esté asociada a la ausencia de antecedentes de diabetes en la familia. Este dato, que sugiere la existencia de algún *link* genético no conocido, debe ser en principio interpretado con cierta cautela, ya que es un resultado ciertamente sorprendente y en nuestra serie no está recogido exactamente ni cuántos familiares padecían diabetes ni el grado de parentesco de los mismos. Por otra parte puede existir un artefacto estadístico en ese resultado, ya que en la población de El Hierro la presencia de antecedentes familiares es elevadísima –tal vez expresión de la insularidad y consecuente consanguinidad-. Al ser

pocos los pacientes sin antecedentes familiares de diabetes, es posible que el azar haya influido en la asociación con una mayor mortalidad.

***CONCLUSIONES***

## CONCLUSIONES:

1. La edad media de los diabéticos en el momento de la inclusión era de  $66,40 \pm 11,60$  años. Ambos sexos estaban afectados en una similar proporción. De ellos, el 9,7% ya era insulino-dependiente al inicio. Destaca que en el 79,5% de casos había antecedentes familiares de diabetes, cifra muy superior a la observada en otros colectivos, y que tal vez se explique por el fenómeno de la insularidad
2. Estos pacientes presentaban, inicialmente, cifras medias de hemoglobina glicosilada aceptables ( $6,89 \pm 1,74\%$ ). No obstante, un 20% tenía valores de 7.83% o más (percentil 80), y un 10% (16 pacientes) presentaban valores superiores a 9.6%. A lo largo del estudio el valor del percentil 80 había subido a 8.60%.
3. En el colectivo estudiado la prevalencia de hipertensión es muy elevada, especialmente en mujeres (81,62%). Guarda una relación con el sedentarismo. A lo largo del estudio se aprecia una tendencia al descenso de las cifras de tensión arterial, especialmente de la tensión arterial diastólica, aumentado la tensión diferencial. Sin embargo, un 17% de los pacientes incluidos desarrolla hipertensión durante el estudio.
4. La prevalencia de obesidad es extraordinariamente elevada (68,28%), incluyendo a un 3,61% de obesos mórbidos. Esta proporción es muy superior a la de la mayoría de estudios realizados en otras poblaciones. Sobrepeso y obesidad afectan a un 90% de pacientes. Se asocia a hipertensión.

5. Obesidad y sobrepeso fueron más frecuentes en el sexo femenino y en el tercil de menor edad. El índice de masa corporal tiende a disminuir ligeramente a lo largo del estudio.
  
6. Una proporción significativa de pacientes (47,7%) desarrolla, a lo largo del estudio, complicaciones cardiovasculares, incluyendo hipertensión arterial (17%), cardiopatía isquémica (11,7%), enfermedad vascular cerebral (4,7%) y enfermedad vascular periférica (6,9%). En relación con ello, un 6,7% desarrolla insuficiencia cardíaca y un 14,3% fibrilación auricular.
  
7. La microalbuminuria (variable recogida en solamente un 30% de los pacientes) afectaba aproximadamente a un 20% de la población, permaneciendo estable a lo largo del estudio.
  
8. La retinopatía diabética, recogida aproximadamente en la mitad de la población estudiada, afectaba a una proporción relativamente baja de la misma (sólo a un 6,9%) aumentando a lo largo del estudio hasta un 26,1%, cifras en cualquier caso más bajas que las referidas por otros autores.
  
9. Llama poderosamente la atención que los pacientes que desarrollan cardiopatía isquémica presentan niveles de colesterol más bajos que los que no. Este hallazgo es independiente del tratamiento con estatinas.
  
10. La mortalidad fue del 17%. En relación con el punto anterior, en el análisis univariante se observó que los pacientes sin dislipemia y con colesterol por debajo de la mediana

fallecieron en mayor proporción. Sin embargo en el análisis multivariante solamente influían en la mortalidad la ausencia de antecedentes familiares de diabetes y sedentarismo.

## ***BIBLIOGRAFÍA***



## BIBLIOGRAFÍA

Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Mitochondrial dysfunction, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus, *Current Diabetes Reports*, 8:173–178, 2008.

Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. *Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. Diabetes Care*. 1995 Aug;18(8):1113-23.

Adler AI, RJ Stevens, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, grupo UKPDS. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003; 63 (1): 225.

Aguirre-Urdaneta MA, Joselyn J. Rojas-Quintero JJ, Lima-Martínez MM. Actividad física y síndrome metabólico: *Citius-Altius-Fortius*. *Av Diabetol*. 2012;28(6):123---130.

Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G, Streja D, Kashyap M et al. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Sep 9.

Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, Liu S, Hennekens CH et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation*. 2000 Aug 1;102(5):500-5.

Akatsuka H, Yano Y, Gabazz EC, Morser J, Sasaki R, Suzuki T, Fujiwara R, Katsuki A, Takei Y, Sumida Y. A case of fulminant type 1 diabetes with coxsackie B4 virus infection diagnosed by elevated serum levels of neutralizing antibody. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 Jun;84(3):e50-.

Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grimac A, León M, Casasnovas JA et al. en representación de los investigadores del registro MESYAS\*. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Jul;58(7):797-806.

Almanza-Pérez JC, Blancas-Flores G, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar FJ, y Cruz M. Leptin and its association with obesity and type 2 diabetes]. *Gac Med Mex*. 2008 Nov-Dec;144(6):535-42.

Alonso A, Bahnson JL, Gaussoin SA, Bertoni AG, Johnson KC et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on atrial fibrillation risk in individuals with type 2 diabetes: The Look AHEAD randomized trial. *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):770-777.e5.

Alshaker H, Sacco K, Alfraidi A, Muhammad A, Winkler M et al. Leptin signalling, obesity and prostate cancer: molecular and clinical perspective on the old dilemma. *Oncotarget*. 2015 Sep 10.

Álvarez León Eva Elisa, Lourdes Ribas Barba<sup>b</sup>, Lluís Serra Majem<sup>c</sup>  
Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain. *Med Clin (Barc)* 2003;120(5):172-4.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callaan A, Goldstein LB, Hennerici M et al. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015;37(Suppl. 1):S8–S16.

Amezaga Urruela M, Suárez-Almazor ME. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: changes with rheumatoid arthritis therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Oct;14(5):428-37.

Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 14 (Suppl. 5):S1–S85, 1997.

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Dec 23;130(25):e344-426. doi: 10.1161/CIR.000000000000134. Epub 2014 Sep 23.

Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J et al. Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study. *Med Clin (Barc).* 2003 May 3;120(16):608-12

Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis and clinical usefulness. *Clin Chem* 1987; 33: 2157-63.

Arroyo J, Badía X, de la Calle H, Díez J, Esmatjes E, Fernández I, et al. Management of type 2 diabetic patients in primary care in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 166-72.

Asplund A, Stillermark-Billton P, Larsson E, Rydberg EK, Moses J et al. Hypoxic regulation of secreted proteoglycans in macrophages. *Glycobiology* 2010 Jan;20(1):33-40.

Bahillo Curieses P, Hermoso López F, Garrote Molpeceres R, Zurita Muñoz O, Campos Barros A. Fasting hyperglycaemia and polymorphism in glucokinase promoter (rs1799884). *An Pediatr (Barc)*. 2011 Oct;75(4):273-6.

Bailey A, Sims TJ, Avery NC, Miles CA. Chemistry of collagen cross-links: glucose-mediated covalent cross-linking of type-IV collagen in lens capsules. *Biochem J* 1993; Dec 1;296 ( Pt 2):489-96.

Balcıoğlu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):80-91. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.80.

Barranco RJ, Gómez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R et al. Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): the PAUEPAD project. *Diabet Med*. 32, 1520-1526 (2015).

Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res*. 2004 Sep

1;63(4):582-92.

Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006 Mar;17(1):4-12.

Bastías MJ; Toro L; Olmos P. La insulino-terapia intensificada más antineuríticos es superior a antineurítico puro en neuropatía diabética dolorosa. *Rev Med Chile* 2006; 134 (12): 1507-15.

Baumeister SE, Schomerus G, Andersen RM, Tost F, Markus MR et al. Trends of barriers to eye care among adults with diagnosed diabetes in Germany, 1997-2012. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 Oct;25(10):906-15.

P, Gautier JF. Endocrinology of Pregnancy: Gestational diabetes mellitus - Definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct 1. pii: EJE-15-0378.

Benzadón M, Forti L, Sinay I. Actualización en el diagnóstico de la diabetes. *Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires,* v. 74, n. 1, feb. 2014.

Berlanga A, Guiu-Jurado E, Porrás JA, Aragonés G y Auguet T. Papel de las lipasas metabólicas y la lipotoxicidad en el desarrollo de esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica. *Clin Invest Arterioscl.* 2015 Jun 3. pii: S0214-9168(15)00038-8.

Blanc-Lapierre<sup>1</sup> A, Spence<sup>1</sup> A , Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F and Marie-Élise Parent ME. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case–control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* (2015) 15:913.

Bellanné-Chantelot C, D Chauveau, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140: 510.

Benito López P, García Mayor R, Puig Domingo M, Mesa Manteca J, Pallardo Sánchez LF et al. Pathological characteristics of patients with diabetes mellitus type 2, in Spanish Primary Care. *Rev Clín Esp.* 2004 Jan;204(1):18-24.

Bergamin CS, Dib SA. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? *World J Diabetes* 2015 Jun 25;6(6):828-39.

Bierhaus A, Hofmann M, Ziegler R, Nawroth P. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes melitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 586-600.

Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1995 Sep;96(3):1261-8.

Borg H, Gottsäter A, Landin-Olsson M, et al. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3032.

Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med.* 2006;23:148-55.

Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, Claviño-Santos R, Mosquera VX et al. Trends in referral patterns, invasive management, and mortality in elderly patients referred for exercise stress testing. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep 17.

Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, Dunbar T, Norman R. Polycystic ovary syndrome and Metabolic syndrome in Indigenous Australian women. *Intern Med J.* 2015 Sep 19

Brownlee M, Pongor S, Cerami A. Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen: role in the in situ formation of immune complexes. *J Exp Med* 1983; 158: 1739-44.

Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Non enzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein. *Diabetes* 1985; 34: 938-41.

Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):3-16.

Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:961-7.

Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate

defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; Feb;87(2):432-8.

Bueno H, Hernández R, Hernández AV. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular en España: una revisión descriptiva. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008;8:53C-61C.

Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26 (2): 142-8.

Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia.* 1998;41:1263-9.

Cabrera de León, Antonio. Presentación de la cohorte “CDC de Canarias”: objetivos, diseño y resultados preliminares. *Rev Española de Salud Pública* 2008; 82:000-000

Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, Elosua R, Marrugat J and on behalf of the REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010; Sep;33(9):2004-9.

Cañón-Barroso L, Cruces-Muro E, Fernández-Ochoa G, Nieto-Hernández T, García-Vellido A, Buitrago F. Validation of 3 equations of coronary risk in diabetic population of a primary care center. *Med Clin (Barc).* 2006; 126: 485-90.

Cao P, Abedini A, Wang H, Tu LH, Zhang X, Schmidt AM, Raleigh DP. Islet amyloid polypeptide toxicity and membrane interactions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 Nov 26;110(48):19279-84.



Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994;331:854-860.

Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med* 1996; 125: 221.

Casas-Vara A, Santolaria F, Fernández-Bereciartúa A, González-Reimers E, García-Ochoa A, Martínez-Riera A. The obesity paradox in elderly patients with heart failure: analysis of nutritional status. *Nutrition*. 2012 Jun;28(6):616-22 2012.

Ceddia RB, Heikki AK, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002;16:1163-1176.

Cedillo M, Libman IM, Arena VC, Zhou L, Trucci M, Ize-Ludlow D, Pietropaolo M, Becker DJ. Obesity, islet cell autoimmunity, and cardiovascular risk factors in youth at onset of type 1 autoimmune diabetes. *Clin Endocrinol Metab*.2015 Jan;100(1):E82-6.

Chamberlain CR, Oldenburg B, Wilson AN, Eades S, O'Dea K et al. Type 2 diabetes after gestational diabetes: greater than fourfold risk among Indigenous compared to non-Indigenous Australian women. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 Sep 19.

Chauhan HK. Diabesity: the 'Achilles Heel' of our modernized society. *Rev Assoc Med Bras*. 2012 Jul-Aug;58(4):399.

Chen K, Yu X, Murao K, Imachi H, Li J et al. Exendin-4 regulates GLUT2 expression via the CaMKK/CaMKIV pathway in a pancreatic  $\beta$ -cell line. *Metabolism*. 2011 Apr;60(4):579-85.

Chew EY, Ferris III FL. "Nonproliferative diabetic retinopathy," in Ryan SJ, ed., *Retina*. St. Louis: Mosby, 2006. pp. 1271-1285.

Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a "glycoxidation-centric" point of view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Oct;23(10):913-9.

Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep*. 2014 Aug;14(8):517

Coll JL, Del Mar Bibiloni M, Salas R, Pons A, Tur JA. The prevalence of excessive weight in Balearic Islands' young and middle-aged women and its association with social and socioeconomic factors: a ten-year trend (2000-2010). *BMJ Public Health*. 2015 Sep 2;15:837.

Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(5):528-35 118.

Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). *Epidemiología*,

diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Rev Asoc Latinoam Diab.* 2010;18(1):25-44.

Cornell S. Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *The Clin Risk Manag.* 2015 Apr 16;11:621-32.

Cortés P, Méndez M, Riser BL, Guérin CJ, Rodríguez Barbero A, Hassett C, Yee J. F-actin fiber distribution in glomerular cells: structural and functional implications. *Kidney Int* 2000; 58: 2452-61.

Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G y cols. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg* 2004; 14:589-600.

Coto E. Polymorphisms of the ACE gene and cardiovascular disease. *Nefrología.* 2001;21 Suppl 1:67-9.

Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 Suppl 12: 3-12.

Cui W, Du B, Cui Y, Kong L, Wu H et al. Is rs759853 polymorphism in promoter of aldose reductase gene a risk factor for diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2015 Feb 10;20:14.

Fu D, Cong X., Ma Y, Cai H, Li D et al. Genetic polymorphism of glucokinase on the risk of type 2 diabetes and impaired glucose regulation: evidencebased on 298,468 subjects. *PLoS One* . .

2013;8(2):e55727.

Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):847-58.

Darley-USmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett* 1995; 369: 131-5.

de la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J, Goday A. Evaluation on the compliance of the metabolic control aims in outpatients with type 2 diabetes mellitus in Spain. The TranSTAR study. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120: 446-50.

DeFronzo RA. Lilly Lecture. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667-687, 1988.

DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773–795.

De Pablos-Velasco, P.L. Prevalencia y detrminantes de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en una población canaria caucásica – comparación de los criterios de la ADA de 1997 y de WHO de 1985. *El estudio Guía*. 2001 *Diabetes UK*. *Diabetic Medicine*, 18, 235-241.

Del Burgo Fernández J.L., Ruiz Serrano AL, Maestre Moyano I, Cuenca de Yarto I, Sánchez García S et al. Prevalence of diabetic polyneuropathy in a rural population. Application of the Toronto Clinical Scoring System (TCSS). *Aten Primaria*. 2007;39(11)

Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna RC. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002 Feb;51 Suppl 1:S109-16.

Demaine A. G. Polymorphisms of the aldose reductase gene and susceptibility to diabetic microvascular complications 2003. *Curr Med Chem*. 2003 Aug; 10(15):1389-98.

Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004 Mar 27;328(7442):750-4.

Doi T, Vlassara H, Kirstein M, Yamada Y, Striker GE, Striker LJ. Receptor specific increase in extracellular matrix production in mouse mesangial cells by advanced glycation end products is mediated via platelet derived growth factor. *P Natl Acad Sci USA* 1992; Apr 1;89(7):2873-7.

Dominguez Coello, Santiago. Prevalencia de la cardiopatía isquémica y de sus factores de riesgo en la isla de El Hierro. Tesis doctoral (base de datos TESEO).

Drew JE. Molecular mechanisms linking adipokines to obesity-related colon cancer: focus on leptin. *Proc Nutr Soc*. 2012 Feb;71(1):175-80.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-39.

Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003 Jul;52(7):1799-805.

Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in  $\beta$ -cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2013 Jan 2;216(1):T37-45.

Durruty P, García de los Ríos M. Glucotoxicity and lipotoxicity: factors in the pathogenesis and evolution of type 2 diabetes. *Rev Med Chil*. 2001 Jun;129(6):671-9.

Dutra Medeiros M, Mesquita E, Gardete-Correia L, Moita J, Genro V et al. First Incidence and Progression Study for Diabetic Retinopathy in Portugal, the RETINODIAB Study: Evaluation of the Screening Program for Lisbon Region. *Ophtalmology*. 2015 Sep 14. pii: S0161-6420(15)00781-2.

Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006; Jun 27;113(25):2943-6.

Eckel RH, Wassef M, Chait A, B Sobel, Barrett E, King G, Lopes-Virella M, Reusch J, N Ruderman, Steiner G, H Vlassara. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation*. 2002; May 7;105(18):e138-43.

Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, Tierney EF, Rios-Burrows N, Mokdad AH, Ford ES, Imperatore G, Narayan KM. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med*. 2004 Jun 1;140(11):945-50.

Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widén E, Schalin C, Groop L. Early

metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;Aug 10;321(6):337-43.

Escudos BM, Hicks S, Pastor MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010; 53: 2504.

Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Aug;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006. Epub 2014 Apr 13.

Esmatjes E, Castell C, Franch J, Puigoriol E, Hernaez R. Acetylsalicylic acid consumption in patients with diabetes mellitus. *Med Clin (Barc).* 2004; 122: 96-8.55.

Esmatjes E, Vidal J. Heart pathology of extracardiac origin. XI. Cardiac repercussions of diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol.* 1998; 51: 661-70.29

Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud, 2012. <http://publicacionesoficiales.boe.es>

Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Mecanismos moleculares y fisiopatología clínica de diabetes de madurez aparición del joven. *N Engl J Med* 2001; 345: 971.

Falorni A, G Gambelunghe, Forini F, et al. Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 309.

Farag YM, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant.*

2011 Jan;26(1):28-35.

Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Mar;65(3):241-8.

Fliser D, Wagner K-K, Loos A, Tsikas D, Haller H. Chronic Angiotensin-II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; Apr;16(4):1135-40. Epub 2005 Feb 16.

Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32 Suppl 2:S151-6.

Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)* 2014 Dec;42(12):698-702. Foster PP. Role of physical and mental training in brain network configuration. *Front Aging Neurosci*. 2015 Jun 23;7:117.

Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 11;167(11):1145-51.

Frank RN, "Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy," in Ryan SJ, ed., *Retina*. St. Louis: Mosby, 2001. pp. 1259-1294.

Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 697

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on



mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (6): 580-591.

Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 153

Gerstein HC, Miller ME, Genut S, Ismail-Beigi F, Buse JB et al (ACCORD Study Group). Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):818-28.

Gerstein HC, JF Mann, Q Yi, B Zinman, SF Dinneen, B Hoogwerf, HalléJP, Young J, Rashkow A, Joyce C, S Nawaz, Yusuf S, investigadores del estudio HOPE. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001; 286 (4): 421.

Gil Hernández MA, Abreu Reyes P, Pareja Rios A, Martínez Piñero A. Estudio de la retinopatía diabética en la población de la isla de Hierro. *Arch Soc Canar Oftal*. 2000;11:23-6.

Glenn JV, Stitt AW. The role of advanced glycation end products in retinal ageing and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Oct;1790(10):1109-16.

Goday A, Delgado E, Díaz-Cardorniga FJ, de Pablos P, Vázquez JA, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr*. 2002; 49: 113-26.30

Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.

Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006 Aug 8;114(6):597-605.

Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J et al. Outcome of patients with diabetes

mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 920.

Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1440.

Griffin S, Shankland SJ. Not just an inhibitor: a role for P21 beyond the cell cycle – “The truth in rarely pure and never simple”. *J Am Soc Nephrol* 2004; Mar;15(3):825-6.

Grundy SM, IJ Benjamin, GL Burke, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, SC Smith Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100 (10): 1134.

Gurlo T, Ryazantsev S, Huang CJ, Yeh MW, Reber HA et al. Evidence for proteotoxicity in beta cells in type 2 diabetes: toxic islet amyloid polypeptide oligomers form intracellularly in the secretory pathway. *Am J Pathol*. 2010 Feb;176(2):861-9.

Guxens M, Tomás M, Elosua M, Aldasoro E, Segura A, et al. Asociación de los polimorfismos de la paraoxonasa 1 y la paraoxonasa 2 con el riesgo de infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:269-75. - Vol. 61 Núm.03.

Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000 Mar 7;101(9):975-80.

Haitoglou CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charonis AS. Altered cellular interactions between

endothelial cells and non enzymatic glycosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem* 1992; Jun 25;267(18):12404-7.

Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 355.

Haneda M, Kikkawa R, Horide N, Togawa M, Koya D, Kajiwara N et al. Glucose enhanced type IV collagen production in cultured rat glomerular mesangial cells. *Diabetologia* 1991; Mar;34(3):198-200.

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518.

Hathur B, Basavegowda M, Kulkarni P, Ashok NC. Metabolic syndrome among diabetics and pre-diabetics of Jenu Kuruba tribe in Mysore district (JKDHS-2)-An evidence of metabolic abnormalities leading to increase in CVD's among Jenu Kuruba tribal population. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Aug 22. pii: S1871-4021(15)00071-5

Hedge SM, Solomon SD. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Oct;17(10):588. doi: 10.1007/s11906-015-0588-3.

Hernández JM, Costa B. Diagnosis of the health of a diabetic population in the county of Priorato in Tarragona province. *Aten Primaria* 1991; 8: 668-74.56.

Hernández Ortega E, Medina Fernández-Aceituno A, Rodríguez Esparragón FJ, Hernández Perera O, Melián Nuez F et al. Relevancia de los polimorfismos génicos del sistema renina-angiotensina en la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(2):92-9

Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2008; 28(6):998-1006. doi: 10.1159/000146075. Epub 2008 Jul 18.

Hiesberger T, Bai Y, Shao X, et al. Mutation of hepatocyte nuclear factor-1beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J Clin Invest* 2004; 113: 814.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-1576.

Holzer SE, Camerota A, Martens L, Cuerdon T, Crystal P, Zagari M. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther* 1998;20:169-181.

Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384

Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE et al. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1993; 259: 87.

Howard JM, Pidgeon GP, Reynolds JV. Leptin and gastro-intestinal malignancies. *Obes Rev*. 2010 Dec;11(12):863-74. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00718.x.

Hu G, J Eriksson, Barengo NC, Lakka TA, Valle TT, Nissinen A, Jousilahti P, Tuomilehto J. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. *Circulation* 2004; 110: 666.

Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*. 2011;34:1249–1257.

Huang ES, Brown SE, Ewigman BG, Foley EC, Meltzer DO. Patient perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments. *Diabetes Care*. 2007;30:2478-83.

Imani F, Horii Y, Suthanthiran M, Skolnik EY, Makita Z et al. Advanced glycosylation endproduct-specific receptors on human and rat T-lymphocytes mediate synthesis of interferon gamma: role in tissue remodeling. *J Exp Med* 1993 Dec 1;178(6):2165-72.

International Diabetes Federation: *Diabetes Atlas 2003*. Brussels, International Diabetes Federation, 2003.

International Diabetes Federation . 6th edn. IDF; Brussels: 2013. IDF diabetes atlas. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas)

Ipadeola A, Adeleye JO. THE metabolic syndrome and accurate cardiovascular risk prediction in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Aug 22. pii: S1871-4021(15)00078-8.

Instituto de Estadística Canario (ISTAC), <http://www.gobiernodecanarias.org/istac/jaxi-istac/tabla.do> (consultado el 10/10/15).

Jimeno-Mollet J, Molist-Brunet N, Franch-Nadal J, Serrano-Borraz V, Serrano-Barragán L, Gracia-Giménez R. Variability in the calculation of coronary risk in type-2 diabetes mellitus. *Aten Primaria* 2005; Jan;35(1):30-6.

Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4047-58.

Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1066.

Kalra S. Diabesity. *J Pak Med Assoc*. 2013 Apr;63(4):532-4.

Kandarakis SA, Piperi C, Moschonas DP, Korkolopoulou P et al. Dietary glycotoxins induce RAGE and VEGF up-regulation in the retina of normal rats. *Exp Eye Res*. 2015 Aug;137:1-10.

Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979; Jan;59(1):8-13.

Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015 Jun 25;6(6):850-67.

Katja S.C. Röckl, Carol A. Witczak y Laurie J. Goodyear. Diabetes, mitocondrias y ejercicio. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:27C-34C 27C

Keating FK, Whitaker DA, Sobel BE, Schneider DJ. Augmentation of inhibitory effects of glycoprotein IIb-IIIa antagonists in patients with diabetes. *Thromb Res*. 2004;113(1):27-34.

Kim S, So WY. Prevalence and correlates of metabolic syndrome and its components in elderly Korean adults. *Exp. Gerontol.* 2015 Sep 16.

King H, Rewers M: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults: WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 16:157–177, 1993.

King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414–1431, 1998.

Klein R, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol.* 1984 Apr;102(4):527-32.

Klein R and Klein BEK. “Epidemiology of eye disease in diabetes,” in Flynn HW and Smiddy WE, eds., *Diabetes and Ocular Disease: Past, Present, and Future Therapies*. American Academy of Ophthalmology, 2000. pp.19-61

Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetes microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 90-6.50

Klein R. Hyperglycemia and microvascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; Feb;18(2):258-68.

Knowles GN, Landchild MA, Fujimoto WY, Kahn SE. Insulin and amylin release are both diminished in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;

Feb;25(2):292-7.

Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulindependent

Kristinsson SY, Thorolfsdottir ET, Talseth B, et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia* 2001; 44: 2098.

Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1390-1398.

Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995 May 11;332(19):1251-5.

Lacruz ME, Kluttig A, Hartwig S, Löer M, Tiller D, Greiser KH, Werdan K, Haerting J. Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population: Results of the CARLA-Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(22):e952.

Lahoz-Rallo B, Blanco-González M, Casas-Ciria I, Marín-Andrade JA, Méndez-Segovia JC et al. Cardiovascular disease risk in subjects with type 2 diabetes mellitus in a population in southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jun;76(3):436-44.

Lankinen MA, Stancaková A, Uusitupa M, Agren J, Pihlajamaki J et al. Plasma fatty acids as predictors of glycaemia and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015 Aug 16. [Epub ahead of print]

Lara-Surinach N, Franch-Nadal J, Morató-Griera J, Egido-Polo A, Puig-Galy J, Castillejo-Medina J. Dyslipemia in type-2 diabetes. A risk factor for macroangiopathy? *Aten Primaria* 1996; 18: 3-8.



LaRosa JC, Grundy SC, Waters DD, Shear C, Barter P et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-1435

Leahy JL. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Med Res.* 2005 May-Jun; 36(3):197-209.

Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1654.

Li H, Xu R, Peng X, Wang Y, Wang T. Association of glucokinase regulatory protein polymorphism with type 2 diabetes and fasting plasma glucose: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2013 Jun;40(6):3935-42.

Li ZP, Zhang M, Gao J, Zhou GY, Li SQ, 1, An ZM. Relation between ADIPOQ Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetes. *Genes (Basel)* 2015, Jul 8;6(3):512-9.

Lloyd-Jones D, Bloch K. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med* 1996; 47: 365-75.

Lopez IM, Diez A, Velilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor CJ. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9:205-14.

Lozano Guzmán, Eduardo; Reza García, Oscar; Urtiz Estrada, Norma; López Guzmán, Olga Dania; Vertiz Hernández, Ángel Antonio Polimorfismos genéticos asociados a la diabetes mellitus tipo 2 *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 41, núm. 4, octubre-diciembre, 2010, pp. 7-17

Lund T, Svindland A, Pepaj M, Jensen AB, Berg et al. Fibrin(ogen) may be an important target for methylglyoxal-derived AGE modification in elastic arteries of humans. *Diab Vasc Dis Res* 2011 Oct;8(4):284-94.

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.

Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):481-97. doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.011.

Makino H, Shikata K, Hironaka K, Kushiro M, Yamasaki Y, Sugimoto H, et al. Ultrastructure of nonenzymatically glycosylated mesangial matrix in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 517-26.

Malecki MT, Jhala Estados Unidos, Antonelli A, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus.. *Nat Genet* 1999; 23: 323.

Malone JJ, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2001;24: 522-6.

Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19 (9): 604-12.

Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischaemia: the role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 22 (1993), pp. 1433-1437

Martín-González MC, Torres-Vega AM, Hawari-Meilud A, Narváez-Ruiz AJ, Naveira-Arrastia L. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la isla de El Hierro (Islas Canarias). *Majorensis* 2014; 10 :16-21 *Majorensis* 2014; 10 :16-21.

Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014 Aug 15;5(4):444-70.

Martínez Castelao A. Advances in diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome and cardio-vascular-renal risk. *Nefrología*. 2008; 28 Suppl 5:79-84.

Martínez-Rubio A, Pujol Iglesias E, Bonastre Thio M, Guilera Mas E, Guindo Soldevilla J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(C):3-8 - Vol. 13 Núm. Supl. C DOI: 10.1016/S1131-3587(13)70052-9

Maruyama T, Nakagawa T, Kyosuke A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 971.

Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; May;14(5):1358-73. .

Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol.* 2013 Jan 2;216(1):T17-36

Mauricio D, Rius F. Controversias actuales en los objetivos de control glucémico. ¿Qué reflexiones exigen los resultados de los últimos estudios para abordar la diabetes mellitus tipo 2? *Med Clin (Barc).* 2010;135(Supl 2):2-5

McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 1028.

Medrano Albero, M<sup>a</sup> José. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80:5-15

Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis E, Hatzissavas J, Kouvaras G et al. Angiographic study of coronary artery disease in diabetic patients in comparison with nondiabetic patients. *Angiology* 1999; Dec;50(12):997-1006.

Melnik BC. The pathogenic role of persistent milk signaling in mTORC1- and milk-microRNA-driven type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2015;11(1):46-62

Menser MA, Forrest JM, Brensby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1:57-60, 1978.

Z h o u M , Z h a n g P , X u X , S u n X . The Relationship Between Aldose Reductase C106T Polymorphism and Diabetic Retinopathy: An Updated Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Apr;56(4):2279-89.

Miura J, Uchigata Y. Latest overview of type 1 diabetes mellitus. *Nihon Rinso*. 2008 Jul;66(7):1397-404.

Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P et al. Development and Progression of Renal Insufficiency With and Without Albuminuria in Adults With Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1536-43.

Monnier VM, Kohn RR, Cerami A. Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 Jan;81(2):583-7.

Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983 May;32 Suppl 2:64-78.

Mogensen CE. Diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: new strategies for prevention and treatment. *Treat Endocrinol*. 2002;1(1):3-11.

Montori VM, Fernández-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med*. 2009 ;150 (11): 803-08.

Mooradian AD. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Arch Intern Med*. 2003 Jan 13;163(1):33-40.

Morello CM. Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Sep 1;64(17 Suppl 12):S3-7.

Morcillo Herrera, Luis. Aspectos epidemiológicos de la Diabetes Mellitus en una muestra de población canaria (isla de El Hierro). Tesis doctoral (base de datos TESEO), 1991.

Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H. Risk factors for macrovascular disease in diabetes mellitus: the London follow-up to the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia*. 1991 Aug;34(8):590-4

Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 2): 14-21.28

Mur-Martí T, Franch-Nadal J, Morató-Griera J, Mena-González A, Vilarrubias-Calaf M, Llobera-Serentill A. Macroangiopathy in type II diabetes. The Raval South study. *Aten Primaria* 1995; 16: 67-72.

Nagao M, Asai A, Sugihara H, Oikawa S. Fat intake and the development of type 2 diabetes [Review]. *Endocr J*. 2015 Jul 31;62(7):561-72. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0055. Epub 2015 May 28.

Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4635.

Narayana Swamy A, Harika Valasala, and Sreenivasulu Kamma In silico Evaluation of Nonsynonymous Single Nucleotide Polymorphisms in the ADIPOQ Gene Associated with Diabetes, Obesity, and Inflammation. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2015 Jul-Sep; 7(3):121-7.

Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E et al. Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632.

Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 422.

Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 1557.

Ni Z, Zhuge Z, Li W, Xu H, Zhang Z, Dai H. Inhibitory Effects of Hydroxysafflor Yellow A on the Formation of Advanced Glycation End Products in Vitro. *Biol. Pharm. Bull.* 35(11) 2050–2053 (2012).

Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules.* 2015 Mar 16;5(1):194-222. doi: 10.3390/biom5010194.

Nsia K, Shang VQ, Boateng KA, Mensah FO. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015 May-Aug;5(2):133-8.

O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73 (10): 969.

Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, Fáunderz JI, Quezada TA et al. A new physiopathological classification of diabetic neuropathy. *Rev Med Chil.* 2012 Dec;140(12):1593-605.

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 May;28(2):103-17.

Orgaz Gallego MP, Bermejo López P, Tricio Armero M A, Abellán Alemán J, Solera Albero J and Tárraga López P J. Metabolic syndrome and its components in Spanish postmenopausal women. *Nutr Hosp.* 2015;32(2):656-666.

Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol* 2014 Jan 9;2:411-29.

Pacak K, Koch CA, Wofford MR, Ayala AR. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Overview of Endocrine Hypertension*. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.

Paillard T. Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with age advancement. *Sports Med Open*. 2015;1(1):4.

Pajunen P, Nieminen MS, Taskinen MR, Syväne M. Quantitative comparison of angiographic characteristics of coronary artery disease in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus compared with matched nondiabetic control subjects. *Am J Cardiol* 1997; 80: 550.

Pajunen P, Taskinen MR, Nieminen MS, la gravedad Syväne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1080.

Paolisso G, Taranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard BV, Ravussin E. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia* 1995 Oct;38(10):1213-7

Paternina-Cacedo AJ, Alcalá-Cerra G, Paillier- Gonzales J, Romero-Zarante AM y Alvis-Guzmán N. Agreement between three definitions of metabolic syndrome in hypertensive patients]. *Rev Salud Pública (Bogota)*. 2009 Dec;11(6):898-908.



Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *J Physiol*. 2009 Dec 1;587(Pt 23):5559-68.

Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol*. Jan 15;214(Pt 2):337-46. doi: 10.1242/jeb.048074.

Pette D, Staron RS. Transitions of muscle fiber phenotypic profiles. *Histochem. Cell Biol*. 2001;May;115(5):359-72

Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark A. Autoantibodies in Diabetes. *Diabetes* 2005;54(suppl2):S52-S61.

Pihoker C, Guillian LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98(10):4055-62.

Piñero-Piloña A, Raskin P. Idiopathic Type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 15 (2001) 328–335.

Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001 Jul 18;286(3):327-34.

Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2003; 52: 2623.

Qiu CJ, Ye XZ, Yu XJ, Peng XR, Li TH. Association between FABP2 Ala54Thr polymorphisms and type 2 diabetes mellitus risk: a HuGE Review and Meta-Analysis. *J Cell Mol Med*. 2014 Dec;18(12):2530-5.

Quispe M, Quispe S. Paraoxonasa una enzima inducible: previene el riesgo de enfermedad cardiovascular. SCIENTIFICA [revista en la Internet]. 2011 [citado 2015 Sep 29] ; 9(1): 46-50.

Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Cosegregation of obesity with familial aggregation of type 2 diabetes mellitus. Diabet Obes Metab. 2000 Jun;2(3):149-54.

Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2006; Apr 1;97(7):968-9.

Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009; May 23;373(9677):1765-72.

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988 Dec;37 (12): 595-607.

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 37 (Suppl 1):S81-S90, 2014.

Ríus-Riu F, Salinas Vert I, Lucas-Martín A, Romero-González R, Sanmartí-Sala A. A prospective study of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. 6.3 years of follow-up. J Diabetes Complications. 2003 Sep-Oct;17(5):235-42.

Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. Lab Invest 1968; 18: 538.

Rong G, Tang X, Guo T, Duan N, Wang Y, Yang L, Zhang J, Liang X. Advanced oxidation protein products induce apoptosis in podocytes through induction of endoplasmic reticulum stress. *J Physiol Biochem*. 2015 Sep;71(3):455-70.

Roth JD, Maier H, Chen S, Roland BL. Implications of amylin receptor agonism: integrated neurohormonal mechanisms and therapeutic applications. *Arch Neurol*. 2009;66:306–310.

Rowe PA, Kavanagh K, Zhang L, Harwood HJ, Wagner JD. Short-term hyperglycemia increases arterial superoxide production and iron dysregulation in atherosclerotic monkeys. *Metabolism*. 2011 Aug;60(8):1070-80.

Ruiz-Ramos Miguel, Antonio Escolar-Pujolar, Eduardo Mayoral-Sánchez, Florentino Corral-San Laureano, Isabel Fernández-Fernández. La Diabetes Mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac. Sanit*. 2006 (Supl 1): 15-24

Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011; 57: e1-e47.

Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2004 Jul 30;279(31):32345-53. Epub 2004 May 27.

Santos-Bueso E, Macarro Merino A, Garrote Florencio T, Fernández- Vigo López J. Prevalencia de retinopatía diabética en el Centro de Salud de Torrejoncillo (Cáceres). *Av Diabetol*. 2002;18:203-7.

Santos-Bueso E, Fernandez-Perez C, Macarro A, Fernandez- Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en la ciudad de Badajoz 2002 (Proyecto Extremadura para prevención de la ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82:153-8.

Saundankar V, Ellis J, Allen E, DeLuzio T, Moretz C et al. Type 2 Diabetes Mellitus Patients' Healthcare Costs Related to Inpatient Hospitalizations: A Retrospective Administrative Claims Database Study. *Adv Ther*. 2015 Jul;32(7):662-79.

Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Aug;66(8):649-56.

Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb* 1994; 1994 Oct;14(10):1521-8

Schmidt AM, Mora R, Cao K, Yan SD, Brett J, Ramakrishnan R et al. The endothelial cell binding site for advanced glycation end products consists of a complex: an integral membrane protein and a lactoferrin-like polypeptide. *J Biol Chem* 1994; 269: 9882-8.

Schmidt AM, Vianna M, Gerlach J, Brett J, Ryan J, Kao J et al. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem* 1992; Jul 25;267(21):14987-97.

Schmidt AM, Yan SD, Brett J, Mora R, Nowygrad R, Stern D. Regulation of human mononuclear phagocyte migration by cell surface-binding proteins for advanced glycation end products. *J Clin Invest* 1993; 91: 2155-68

Schoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006 Jul;116(7):1793-801.

Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation*. 2008;117:1945-54.

Schrijvers BF, Devriese AS, Flybjerg A. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. *Endocrine Rev* 2004; Dec;25(6):971-1010.

Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, Valencia ME. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1866-71.

InterAct Consortium, Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013 Jan;56(1):60-9.

Sedlak P, Parizková J, Danis R, Dvoráková H, Vignerová J et al. Secular Changes of Adiposity and Motor Development in Czech Preschool Children: Lifestyle Changes in Fifty-Five Year Retrospective Study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:823841.

Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141 (6): 421-31.

Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients* 2015 Aug 26;7(9):7143-62.

Sharma A, Sellers S, Stefanovic N, Leung C, Tan SM et al. Direct eNOS activation provides atheroprotection in diabetes-accelerated atherosclerosis. *Diabetes*. 2015 Jun 26.

Sima AAF. New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1-20.

Simard E, Söllradl T, Maltais JS, Boucher J et al. Receptor for Advanced Glycation End-Products Signaling Interferes with the Vascular Smooth Muscle Cell Contractile Phenotype and Function. *PLoS One* 2015 Aug 6;10(8):e0128881.

Skolnik EY, Yang Z, Makita Z, Radoff S, Kirstein M, Vlassara H. Human and rat mesangial cell receptors for glucose-modified proteins: potential role in kidney tissue remodeling and diabetic nephropathy. *J Exp Med* 1991; 174:931-9.

Sladek R, Rocheleau G, Rung, Dina C, Shen L et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007 Feb 22;445(7130):881-5 .

Smith S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nature Medicine* 12, 75 - 80 (2006)

Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.

Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes*

Care 1993; 16: 434.

Stavniichuk R, Shevalye H, Hirooka H, Nadler JL, Obrosova IG. Interplay of sorbitol pathway of glucose metabolism, 12/15-lipoxygenase, and mitogen-activated protein kinases in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Biochem Pharmacol.* 2012 Apr 1;83(7):932-40. doi: 10.1016/j.bcp.2012.01.015. Epub 2012 Jan 20.

Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1995;15;91(4):979-89.

Stevens VJ, Vlassara H, Abati A, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin. *J Biol Chem* 1977; 252: 2988-3002.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Mathewa DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; Aug 12;321(7258):405-12.

Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 2001;Feb;44(2):156-63.

Striker GE, Eastman RD, Striker LJ. Diabetic nephropathy: molecular analysis of extracellular matrix and clinical studies update. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 5:58-61.

Strong AL, Ohlstein JF, Biagas B, Rhodes LV, Pei DT ET AL. Leptin produced by obese adipose stromal/stem cells enhances proliferation and metastasis of estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2015 Aug 19;17:112. doi: 10.1186/s13058-015-0622-z.

Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1599-603.

Svensson E, Berencsi K, Sander S, Mor A, Rungby J et al. Association of parental history of type 2 diabetes with age, lifestyle, anthropometric factors, and clinical severity at type 2 diabetes diagnosis: results from the DD2 study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 Sep 26. doi: 10.1002/dmrr.2721.

Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation*. 2002; 105 (14): 1727.

Tallapragada DS, Bhaskar S, Chandak GR. New insights from monogenic diabetes for "common" type 2 diabetes. *Front Genet*. 2015 Aug 7;6:251. doi: 10.3389/fgene.2015.00251. eCollection 2015.

Tanaka S, Avigad G, Brodsky B, Eikenberry EF. Glycation induces expansion of the molecular packing of collagen. *J Mol Biol* 1988; 495-505.

Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24:44.



Tauriainen S, Oikarinen S, Oikarinen M, Hyöty H. Enteroviruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Semin Immuno pathol.* 2011 Jan;33(1):45-55.

Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486-97.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1996; 45: 1289-98.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes.* 1988; 37: 476-81.

Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin N Am* 2015;99:1-16.

Thorand B, Baumert J, Chambless L, Meisinger C y cols. Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 Feb;26(2):398-405.

Thorens B. A toggle for type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2006 Apr 13;354(15):1636-8

Thornalley P. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and function functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol* 1998; 44: 1013-23.

Tiniakos DG. Liver biopsy in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Oct-Nov;33(10-11):930-9. doi: 10.1016/j.gcb.2009.05.009. Epub 2009 Jul 30.

Tomás-Abadal L, Varas-Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer-Vintro I. Risk factors and coronary morbimortality in a Mediterranean industrial cohort over 28 years of follow-up. The Manresa Study. *Rev Esp Cardiol*. 2001 Oct;54(10):1146-54.

Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 359.

Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(11): 2288-98.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. [No authors listed]. *BMJ*. Jan 14;310(6972):83-8.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352 (9131): 837-853.

Romero-Aroca P, Fernández-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M. Diabetic retinopathy epidemiology in type II diabetic patients. Effect of the changes in the diagnostic criteria and stricter control of the diabetes between 1993 and 2005 on the incidence of diabetic retinopathy]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82:209-18.

Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A et al. Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Jun; 67(6):442-8.

Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; Feb;17(2):179-  
Velavan P, Huan Loh P, Clark A, Cleland JG. Congest Heart Fail. The cholesterol paradox in heart failure. 2007 Nov-Dec;13(6):336-41.

Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, Ong KK. Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2011 Jan;28(1):10-8.

Vila L, Viguera J, Alemán R. Diabetic retinopathy and blindness in Spain: epidemiology and prevention. *Endocrinol Nutr*. 2008 Dec;55(10):459-75. doi: 10.1016/S1575-0922(08)75843-1. Epub 2009 Jan 7.

Vimaleswaran KS, Loos RJ. Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes.

Expert Rev Mol Med. 2010; 12: e7.

Vinik AI, Mitchell BD, Leichter SB, Wagner AL, O'Brian JT, Georges LP. Epidemiology of the complications of diabetes. In: Leslie RDG, Robbins DC, eds. *Diabetes: Clinical Science in Practice*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 1995:221-287.

Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1553-79.

Vlassara H, Bucala R. Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: role of advanced glycation end product receptors. *Diabetes* 1996; 45 (Suppl 3): S65-6.

Vojarova B, Fernández-Real JM, Knowler WC, Gallart L y cols. The interleukin- 6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Hum Genet* 2003; 112:409-13.

Wachtell K, H Ibsen, MH Olsen, K Borch-Johnsen, LH Lindholm et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003 Dec 2;139(11):901-6.

Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980; 69: 498.

Wang TY, Newby LK, Chen AY, Mulgund J, Roe MT et al. Hypercholesterolemia Paradox in Relation to Mortality in Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol*. 2009 Sep;32(9):E22-8.

Wautier J, Zoukourian C, Chappey O, Wautier M, Guillausseau P, Cao R et al. Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 1996; Jan 1;97(1):238-43.

Wild S, Roglic, Green A, Sicree R. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, volume 27, number 5, May 2004

Wolf G, Shankland SJ. P27Kip 1: the “rosebud” of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2003; Mar;14(3):819-22.

Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, Pendersen BK, van Hall G. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 Nov;299(5):E832-40.

Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996; 384: 458.

Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products. with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 9889-97.

Yang S, Du Q. Association of GCK -30G> a polymorphism with gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis involving 18 case-control studies. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014 May;18(5):289-98.

Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64.

Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem*. 2002;277:50230-6.

Zeggini E, de Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40: 638.

Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*. 2001;24:1275-9.

Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010 Aug 11;304(6):649-56. doi: 10.1001/jama.2010.1111.

Zorrilla-Torras B, Cantero-Real JL, Martínez-Cortés M. Study of non-insulin-dependent diabetes mellitus in primary care in the community of Madrid using the network of sentinel physicians. *Aten Primaria* 1997; 20: 543-8.

Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al. ADVANCE Collaborative Group. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012 Mar;55(3):636-43.