

Causas principales de mortalidad precoz y exceso de mortalidad en la población diabética española. Estudio DRECE III

AGUSTÍN GÓMEZ DE LA CÁMARA^a, MIGUEL A. RUBIO HERRERA^b, JOSÉ A. GUTIÉRREZ FUENTES^c, JUAN A. GÓMEZ GERIQUE^d, CÉSAR JURADO VALENZUELA^a Y PILAR CANCELAS NAVIA^a; EN REPRESENTACIÓN DEL GRUPO DRECE*

^a*Servicio de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Unidad de Investigación. CIBER de Epidemiología y Salud Pública. Madrid. España.*

^b*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.*

^c*Instituto DRECE de Estudios Biomédicos. Madrid. España.*

^d*Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. España.*

INTRODUCCIÓN

El estudio DRECE (Dieta y Riesgo Cardiovascular en España) III se basa en el seguimiento de una cohorte de población general representativa de la sociedad española. El objetivo es analizar las tasas de mortalidad y mortalidad precoz en una subpoblación de pacientes diabéticos perteneciente a dicha cohorte tras 15 años de seguimiento y describir las tasas de mortalidad de diabéticos frente a no diabéticos.

La cohorte DRECE se compone de 4.783 sujetos seleccionados mediante un muestreo estratificado polietápico, de los cuales 215 eran diabéticos siguiendo los criterios de la American Diabetes Association (ADA) 2003 y cuya evolución se ha seguido desde 1991 hasta 2006 (edad actual, 20 a 75 años). Su estatus vital y causa de mortalidad han sido proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Las tasas se calcularon mediante regresión de Poisson y la identificación de factores de riesgo mediante la regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Fallecieron 35 pacientes diabéticos, lo que se corresponde con una tasa de mortalidad total de 11,0 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 7,9-15,32) por 1.000 habitantes. En el subgrupo no diabético fallecieron 120 sujetos, cuya tasa de mortalidad total es de 1,67 (IC del 95%, 1,39-1,99) por 1.000 habitantes. La distribución por causa de muerte en población global fue: 68 pacientes por cáncer, de los cuales 10 eran diabéticos, y 37 por causas circulatorias, siendo diabéticos 13. Y los 53 sujetos restantes se englobaron dentro de la categoría CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) 10 de “otras”, de los cuales 12 eran diabéticos. La distribución por sexo

Correspondencia: Dr. A. Gómez de la Cámara.
Servicio de Epidemiología Clínica.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: acamara@h12o.es

*La relación de miembros del estudio DRECE se encuentra al final del artículo.

de los 215 diabéticos era de 115 varones y 100 mujeres, de los que han fallecido 25 varones y 10 mujeres.

Se obtiene un patrón de mortalidad en el que predomina el cáncer como causa más frecuente. La diabetes es el principal factor de riesgo de mortalidad cardiovascular precoz en nuestra cohorte DRECE.

La American Diabetes Association identifica a la diabetes mellitus (DM) como una enfermedad de alto riesgo cardiovascular¹. La DM tipo 2 se considera como uno de los mayores problemas de salud pública mundial por su elevada prevalencia, morbilidad y, por tanto, elevado impacto social y sanitario². Dado el importante componente de pacientes diabéticos en la cohorte DRECE se pretende analizar en este estudio el impacto de la diabetes en la cohorte y el comportamiento clínico-epidemiológico del subgrupo de diabéticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional y descriptivo tipo cohorte histórica. El ámbito del estudio es la población general representativa de distintos puntos de la geografía española participantes en el estudio DRECE I. Se reclutó a 4.783 sujetos cuya evolución se siguió desde 1991 hasta 2006, y a esta fecha tienen unas edades comprendidas entre 20 y 75 años. Su estatus vital y causa de mortalidad han sido proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

Procedimientos

En 1991, a todos los integrantes de la cohorte DRECE se les realizó una exploración médica, una anamnesis familiar y personal con cuestionario nutricional y sobre actividad física, y pruebas complementarias de laboratorio^{3,4}. Datos de mortalidad fueron aportados por el INE.

Plan de análisis

La información obtenida se depositó en un soporte informático mediante procedimientos estandarizados. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas con

distribución normal se resumieron mediante su media, desviación estándar, valores mínimo y máximo, mientras que las variables claramente no normales se resumieron mediante su mediana y cuartiles. Además, el análisis descriptivo se realizó de manera estratificada por sexo y estratos de edad, y se hicieron comparaciones mediante análisis de la varianza (ANOVA) y test χ^2 de acuerdo a la naturaleza de la variable. Las tasas de mortalidad se estimaron mediante regresión de Poisson con ajustes por edad, sexo y años de seguimiento. Para valorar la relación entre los distintos factores o características y la supervivencia de los sujetos de estudio se utilizó la técnica de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

RESULTADOS.

De un total de 4.783 sujetos que formaban la cohorte DRECE entre 1991 y 2006, fallecieron 158. Del total de individuos que formaban la cohorte DRECE, 215 cumplían criterios de diabetes, 115 (53,48%) eran varones y 100 (46,51%) mujeres. El total de pacientes diabéticos fallecidos fue de 35, de los cuales 25 fueron varones y 10 mujeres, con una edad media de fallecimiento de 55,31 años, según datos aportados por el INE. La distribución por causa de muerte en el subgrupo DM frente a no DM fue la siguiente del total de muertes producidas por cáncer, 10 eran diabéticos y 58 no diabéticos. De 35 casos de fallecimiento debido a causas circulatorias, 13 se produjeron en pacientes diabéticos frente a 22 casos de sujetos no diabéticos y, por último, 12 y 40, respectivamente, se englobaron dentro de la categoría de "otras". En el grupo de diabéticos el mayor porcentaje de muerte, un 37,14%, se produjo por causas circulatorias, más concretamente por causas cardiovasculares.

La tasa de mortalidad para el período de seguimiento en el grupo de diabéticos fue de 11 por 1.000 habitantes/año. La mortalidad entre los varones, 25 casos, es más del doble que entre las mujeres, 10 casos, con tasas de 15,18 y 6,51 por 1.000 habitantes/año, respectivamente. Dicha tasa en el subgrupo de no DM fue de 1,67 por 1.000 habitantes/año. La mortalidad entre los varones no diabéticos, 86 casos, es más del doble que entre las mujeres, 34 casos, con tasas de 2,46 y 0,92 por 1.000 habitantes/año, respectivamente (tabla 1).

TABLA 1. Tasas de mortalidad

Subgrupos	Número de muertes	Tasa de mortalidad (1.000 personas/año)	IC del 95%
DRECE (cohorte)	158	2,09	1,79-2,44
Subgrupo DM	35	11,0	7,9-15,32
Subgrupo no DM	120	1,67	1,39-1,99
Mujer cohorte DRECE	45	1,16	0,86-1,55
Mujer DM	10	6,51	3,5-12,1
Mujer no DM	34	0,92	0,65-1,29
Varón cohorte DRECE	113	3,07	2,55-3,69
Varón DM	25	15,18	10,26-22,47
Varón no DM	86	2,46	1,99-3,04

DM: diabetes mellitus; IC: intervalo de confianza.

TABLA 2. Análisis multivariable. Factores de riesgo para mortalidad general y cardiovascular

Variable	Hazard ratio (IC del 95%)	Pr > χ^2
Factores de riesgo de mortalidad total		
Sexo (varón)	1,992 (1,314-3,02)	0,0012
Edad	1,089 (1,071-1,106)	< 0,0001
PAS	1,019 (1,007-1,031)	0,0016
Tabaco	1,343 (0,951-1,897)	0,0945
Glucemia	1,008 (1,004-1,011)	< 0,0001
Creatinina	2,390 (0,913-6,256)	0,0761
Causa de mortalidad circulatoria		
Edad	1,125 (1,083-1,168)	< 0,0001
Glucemia	1,011 (1,006-1,017)	< 0,0001
Apolipoproteína A1	0,981 (0,967-0,995)	0,0074
Creatinina	11,986 (3,934-36,52)	< 0,0001
Causa de mortalidad cardiovascular		
Edad	1,117 (1,068-1,169)	< 0,0001
Glucemia	1,014 (1,009-1,019)	< 0,0001
Creatinina	22,875 (7,157-73,117)	< 0,0001

IC: intervalo de confianza; PAS: presión arterial sistólica.

Los factores independientes después del ajuste multivariable se muestran en la tabla 2. Para la mortalidad total, las variables independientes asociadas fueron la creatinina > 1,5 mg/dl, *hazard ratio* (HR) 2,39 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,913-6,256); la glucemia, HR 1,008 (IC del 95%, 1,004-1,011); el sexo masculino, HR 1,992 (IC del 95%, 1,314-3,020), y la edad, HR 1,089 (IC del 95%, 1,071-1,106). Para la mortalidad específica cardiovascular, los factores de riesgo fueron la creatinina > 1,5 mg/dl, HR 11,986 (IC del 95%, 3,934-36,52); la glucemia, HR 1,011 (IC del 95%, 41,006-1,017)); la edad, HR 1,125 (IC del 95%, 1,083-1,168), y apo A1, HR 0,981 (IC del 95%, 0,967-0,995).

DISCUSIÓN

Los factores de riesgo asociados a la mortalidad general que emergen en el análisis multivariable son prácticamente los reconocidos como factores de riesgo clásicos. La mortalidad total y cardiovascular comparten 4 factores de riesgo cardiovascular conocidos, edad, sexo y, de manera muy destacada, por la elevada magnitud de la asociación, creatinina y diabetes. Pensamos que la creatinina, fundamentalmente, expresa el daño renal presente en la diabetes o hipertensión arterial avanzada, y también se ha considerado factor de riesgo cardiovascular per se⁵.

Para este grupo, de 5 a 60 años de edad, durante estos 15 años de seguimiento el cáncer es la principal causa de muerte. Esta circunstancia ya ha sido recogida en estudios previos y se ratifica en el nuestro⁶. Ahora bien, si se abarca un rango de edad mayor, la mortalidad cardiovascular podría ocupar la primera posición.

El informe de 2003 de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre la mortalidad en la sociedad española⁷, señalaba que la tasa de mortalidad cardiovascular

lar aumenta más intensamente a medida que se incrementa la edad, siendo superior a 1.000 por 100.000 habitantes en las personas mayores de 70 años y provoca que, para el conjunto de la población, las enfermedades del aparato circulatorio ocupen todavía el primer lugar como causa de muerte.

Según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, la DM fue la causa del 2,6% del total de fallecimientos ocurridos en el año 2006 en España, lo que supuso una tasa de mortalidad de 22 por 100.000 habitantes. Según este informe, la proporción de fallecimientos por diabetes se ha mantenido prácticamente estable desde 1990 (alrededor de un 2,6% de las defunciones), incrementándose ligeramente en los varones. Lo que sí se observa es un incremento notable en la proporción de fallecidos por diabetes con más de 74 años de edad⁸. Es por ello que esperamos que en el seguimiento de nuestra cohorte la tasa de mortalidad en el grupo de diabéticos irá en aumento a medida que vaya envejeciendo la población.

Sin embargo, hay que resaltar que los diabéticos muestran un patrón diferente de mortalidad con respecto a la población no diabética del estudio, siendo las enfermedades cardiovasculares la primera causa de muerte en lugar de cáncer. De los 35 diabéticos fallecidos en estos 15 años un 37,1% falleció debido a causas cardiovasculares y un 28,5% debido al cáncer. En la bibliografía hay numerosos estudios, tanto de seguimiento como transversales, que coinciden en que la mortalidad en individuos diabéticos es más alta que en individuos no diabéticos. Aunque no todos los estudios identifican los mismos factores de riesgo para la mortalidad^{9,10}.

El riesgo de mortalidad de los pacientes diabéticos es el mismo que el de los no diabéticos que han presentado un infarto de miocardio (alrededor del 20%) y este riesgo se triplica entre los diabéticos que sufren un infarto. Por esto, no resulta sorprendente que la expectativa de vida de un paciente al que se le diagnostica de diabetes tipo 2 se reduzca en un 30%. Además, cuando contraen una patología cardiovascular, la mortalidad es mucho mayor entre los diabéticos que entre los no diabéticos¹¹.

Estos datos ponen de manifiesto que el individuo diabético presenta un riesgo mayor de muerte cardiovascular y que ésta es precoz, ya que la edad de fallecimiento en estos sujetos es muy temprana con respecto a la población general.

RELACIÓN DE MIEMBROS DEL GRUPO DRECE

E. Juncadella i García (Centro de Salud ABC de L'Hospitalet); E. Melús Palazón, M.J. Morales Gregorio, P. Pitarque Cargallo, E. Mayayo Castillejo, I. González Gómez de Segura, M.I. Sancho Giner, A.M. Aznárez García, F. Ibáñez García, M.E. Marco Gayarre, P. Sebastián Villán, E. Muñoz Novella, M.A. Montañés

Gracia, S. Murciano González y V. Peg Rodríguez (Centro de Salud Actur-Sur); R. Saénz Guallar, A. Abos Zueco, J. Pastor Espinosa, J.J. Berlanga Rubio, A. García García, M.E. Estopiñán Estupiñán, B. Altaba Sanz, I. Castellano Juste y C. Burgues Valero (Centro de Salud de Alcañiz); A. Aguiar Bautista, V. del Rosario Sánchez, M.C. Gómez Medina, M. Martel López y D. Ruano López (Centro de Salud de Agüimes); A. García Barrientos, E. Hernández Hernández, M. Badia Savidó y S. Puerto Balete (Centro de Salud Bañeres); J. Boned Izued, J. Codes Gómez, M.C. Ortega Calleja y F. Sancho Durán (Centro de Salud Calatayud Sur); R. Provencio Hernando y F.J. Peiró Cifuentes (Centro de Salud de Budia-Guadalajara); M.A. Díez García, M. Cáceres Hernández (Centro de Salud Casa del Barco, Valladolid); J.B. Gómez Castaño y F. Fernández (Centro de Salud Cieza-Murcia); E. Peréz Calzada, M.V. Alonso Pérez de Ágreda, M.Y. del Campo Ciruelos, M.T. Díaz Benito, M.A. González Ramos y C. González Ramos (Centro de Salud Federico García Lorca); C. Sánchez Arce y T. Casaseca Calvo (Centro de Salud General Ricardos); O. Pascual Gil (Centro de Salud Guadalajara Sur); C. Lasas Unzúe y J.D. García Díaz (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); F. Almagro Múgica, E. Yetano Larrazabal, e I. Hernández (Centro de Salud Lasarte-Hospital Guipúzcoa); I.M. Socias Buades, M. Campo Vázquez, M. Garau Miquel, F. Ramón Roselló, M.J. Barea Mestre y M. Barceló Morey (Centro de Salud de Manacor); F. López Simarro, S. Miravet Jiménez, J. Fortea López e I. Verges Macario (C.S. de Martorell); M.I. del Cura González y C. Reverte Asuero (Centro de Salud Mendiguchia-Carriche); J.I. Sedano García, E. Angulo Vallejo, M.A. Martínez Solórzano y M. Santos Lago (Centro de Salud Miranda-Este); J. Isasia Ballesteros, M.J. Martín Martín, M. Monasterio Bazán, C. Alonso Canosa, Y. Zorraquino Muñoz y L.E. Gómez Rodríguez (Centro de Salud Pobo de Dueñas-Guadalajara); F. San Juan García, A. Cruz Macías y S. Vilariño Román (Centro de Salud Plaza de Argel); A. Serrano Cumplido, J.A. Ortega, J. del Río Fernández, L. Uribe-Etxebarria García, N. López Miguel, E. Borobio del Campo, J. Marín Vieites y A. García García (Centro de Salud de Portugalete-Osakidetza); M.J. Castellanos Alonso y M. Pellitero Espina (Centro de Salud Reina Sofía); H. Cardona Castellano, M.D. Carrascosa Ferreira y J. Marrero Brito (Centro de Salud San Gregorio-Telde); L.M. Fontenla Devesa, M.C. Luna Barrós, M.C. Paz Silva, R. Rubianes Soto, M.D. Durán Pereira, R.D. Martínez Meijide y N. Silva García (Centro de Salud de San Roque-Villagarcía de Arosa); M.C. Velicía Peña, M. Domínguez Sardiña, J. Mosquera Nogueira, M. Rodríguez Ríos, V.J. Diéguez Pereira, C. Gabián Pereira, M. Velhas Pereira, X.M. Parente Molón, J.A. Río Orgueira, C. Cruces Artero y M.A. Rio negro López (Centro de Salud Sardoma); P. González Aído, S. Baleato González y A. Álvarez Caride (Centro

de Salud Vite); C. Lamas (Subdirección de Atención Sanitaria, SAS); P. Ferrando, D. Lora, J. de la Cruz, P. Cancelas y P. Magán (Unidad de Investigación. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Estudio financiado en parte por ayuda FIS 03/0014 y Grupo SOS.

BIBLIOGRAFÍA

1. The expert committee on the diagnosis on clasification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
2. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24:1936-40.
3. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, et al. Perfil lipídico en la población Española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). Grupo Estudio DRECE. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:730-5.
4. Ballesteros-Pomar MD, Rubio-Herrera MA, Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Pascual O, et al. Dietary habits and cardiovascular risk in the Spanish population: the DRECE study. *Ann Nutr Metab*. 2000;44:108-14.
5. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Ziman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6.
6. Gómez de la Cámara, Rubio-Herrera MA, Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique, Del Campo J, Jurado Valenzuela C, et al. Seguimiento de 1991 a 2004 de la mortalidad y los factores de riesgo emergentes en una cohorte de población general española. Estudio DRECE III (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España). *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:415-23.
7. Villar Álvarez F, Banegas JR, Donado Campos JM. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA. 2003.
8. Instituto de información sanitaria. Mortalidad por cáncer, por enfermedades isquémicas del corazón, por enfermedad cerebro-vascular y por diabetes mellitus en España. Disponible en: <http://www.msc.es>
9. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in national cohort of th U.S. population, 1997-1993. *Diabetes Care*. 1998;21:1138-45.
10. O'Sullivan JB, Hahan CM. Mortality related to diabetes mellitus and blood glucose levels in community study. *Am J Epidemiol*. 1982;116:678-84.
11. Pyörälä K. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1553-60.