

# Factores pronósticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ingresados en Servicios de Medicina Interna: mortalidad y reingreso hospitalario en un año (estudio DICAMI)

M. Montero Pérez-Barquero<sup>a</sup>, R. Martínez Fernández<sup>a</sup>, I. de los Mártires Almingol<sup>b</sup>, A. Michán Doña<sup>c</sup> y P. Conthe Gutiérrez<sup>d</sup>; Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (estudio DICAMI)

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Reina Sofía. Córdoba. <sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital de Jerez. Cádiz. <sup>d</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

**Introducción.** La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) constituye un problema de Salud Pública que determina un incremento de la mortalidad y del número de ingresos hospitalarios, con un aumento de los costes sanitarios en este grupo de población. Se analizan los indicadores clínicos que determinan el reingreso y/o muerte en un año de seguimiento. **Métodos.** Estudio de cohorte prospectivo de pacientes ingresados en Servicios de Medicina Interna con el diagnóstico de DMT2 en dos periodos diferentes (1-15 de junio y 1-15 de noviembre de 2003). Como variable resultado se consideraron el reingreso hospitalario y/o la muerte en un año de seguimiento. **Resultados.** El grupo de estudio lo constituyen 482 pacientes, 229 varones (47,5%) y 253 mujeres (52,5%) con  $73,48 \pm 8,86$  años de edad. Doscientos diez (43,6%) no reingresaron y/o fallecieron en el seguimiento y 272 (56,4%) reingresaron y/o fallecieron. Estos 272 pacientes presentaron de forma significativa un porcentaje mayor de insuficiencia cardíaca (odds ratio [OR] 1,760; 1,073-2,886), fibrilación auricular (OR 1,747; 1,010-3,022), historia previa de presión arterial sistólica (PAS) > 130 mmHg (OR 0,400; 0,241-0,666), niveles superiores de glucemia al ingreso (OR 1,004; 1,001-1,007), niveles más bajos de hemoglobina (OR 0,756; 0,677-0,845) y aclaramiento de creatinina (OR 0,985; 0,976-0,994). **Conclusiones.** La DMT2 que ingresa en los Servicios de Medicina Interna se da en pacientes de edad avanzada y elevados índices de reingreso hospitalario y/o muerte en periodos de seguimiento cortos (un año). La coexistencia de insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, deterioro de función renal y descenso de cifras de hemoglobina pudiera predecir esta peor evolución.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes mellitus tipo 2, factores pronósticos, reingreso hospitalario, mortalidad.

Montero Pérez-Barquero M, Martínez Fernández R, de los Mártires Almingol I, Michán Doña A, Conthe Gutiérrez P; Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (estudio DICAMI). Factores pronósticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ingresados en Servicios de Medicina Interna: mortalidad y reingreso hospitalario en un año (estudio DICAMI). *Rev Clin Esp.* 2007;207(7):322-30.

Prognostic factors in patients admitted with type 2 diabetes in Internal Medicine Services: hospital mortality and readmission in one year (DICAMI study)

**Introduction.** Type II diabetes mellitus (T2DM) is a prevalent Public Health Care problem that causes an increase in morbidity, mortality and number of hospital admissions as well as increased costs in care services in this population group. The clinical indicator that determine readmission and/or death are analyzed in a 12 month follow-up period.

**Methods.** All T2DM patients admitted in Spanish Internal Medicine Services between two different periods (june 1-15, 2003 and november 1-15) were enrolled in a prospective cohort study. Primary endpoint were readmission and/or death in the year following the first admission.

**Results.** Population of the study (n = 482) was distributed in 229 males (47.5%) and 253 females (52.5%). Mean age was  $73.48 \pm 8.86$  years. A total of 210 (43.6%) were not readmitted to the hospital and/or died in the follow-up and 272 (56.4%) were readmitted and/or died. The latter 272 patients had a significantly greater percentage of heart failure (odds ratio [OR] 1.760; 1.073-2.886), atrial fibrillation (OR 1.747; 1.010- 3.022) and previous history of systolic blood pressure (OR 0.400; 0.241-0.666). They also showed increased levels of plasma glucose (OR 1.004; 1.001-1.007), and lower concentration of plasma hemoglobin (OR 0.756; 0.677-0.845) and creatinine clearance (OR 0.985; 0.976-0.994).

**Conclusions.** T2DM patients who are admitted to the Internal Medicine Services in Spain are elderly patients with elevated indices of readmission and death in a short follow-up period (one year). The coexistence of heart failure, atrial fibrillation, renal dysfunction deterioration and decrease in hemoglobin levels may predict this worse outcome.

**KEY WORDS:** type 2 diabetes mellitus, prognostic factors, hospital readmission, mortality.

Correspondencia: M. Montero Pérez-Barquero.  
C/ Doctor Barraquer, 11.  
14004 Córdoba.

Correo electrónico: mmontero@cica.es

Aceptado para su publicación el 12 de enero de 2007.

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DMT2) es uno de los problemas de Salud Pública más importantes, habiéndose

dose estimado que en el año 2005 unos 20,8 millones de personas en EE.UU. podrían tenerla (el 7% de la población) y tan sólo en dos terceras partes se habría diagnosticado<sup>1</sup>. A nivel mundial, fundamentalmente en países desarrollados, se calcula que en el año 2025 cerca de 300 millones de personas padecerán diabetes<sup>2</sup>. La prevalencia actual en nuestro país está entre el 6 y 10%<sup>3</sup>.

La DMT2 se acompaña de complicaciones micro y macrovasculares<sup>4</sup>, se ha identificado además como un factor independiente de riesgo coronario<sup>5</sup>, lo que determina una mayor morbimortalidad, principalmente de origen cardiovascular, con un incremento de la utilización de los sistemas de salud<sup>6</sup> y un aumento del número de ingresos y reingresos comparado con la población general<sup>7,8</sup>. Esto da lugar a un incremento del coste sanitario en este grupo de enfermos<sup>9</sup>, que se relaciona principalmente con el ingreso hospitalario<sup>10,11</sup>.

Por tanto, creemos que es interesante conocer qué características de los pacientes con DMT2 se relacionan con un peor pronóstico. Ya que medidas encaminadas a mejorar la atención a este grupo de enfermos conlleva probablemente una mejora en la morbimortalidad de dicho cuadro.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar las características de la población diabética tipo 2 atendida en la hospitalización de los Servicios de Medicina Interna de nuestro país e identificar los posibles factores asociados a la mortalidad y/o reingreso en un año de seguimiento.

## Pacientes y métodos

El estudio DICAMI (DMT2 e Insuficiencia Cardíaca en Medicina Interna) se diseñó como un estudio de cohorte prospectivo de pacientes ingresados de forma consecutiva en los Servicios de Medicina Interna de los Hospitales de la Red Sanitaria Nacional. Tras la difusión en las Reuniones del Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI-IC), diferentes Servicios de Medicina Interna voluntariamente decidieron participar en la inclusión de casos. Se seleccionaron de forma consecutiva aquellos pacientes en los que figuraba el diagnóstico de DMT2 según criterios de la *American Diabetes Association* (ADA) 1997 vigentes al inicio del estudio, con edad mayor de 40 años y que aceptaron su inclusión. El momento de inclusión se realizó en dos periodos (1-15 de junio y 1-15 de noviembre del 2003), eligiéndose los mismos para evitar el sesgo de los factores relacionados con la estacionalidad en el ingreso hospitalario. Como variable resultado se establecieron la mortalidad y/o el reingreso hospitalario por cualquier causa durante un año de seguimiento. Cuarenta Servicios de Medicina Interna participaron en el estudio (anexo 1). Todos los pacientes fueron evaluados de forma prospectiva según protocolo previamente diseñado durante un periodo de un año a partir del primer ingreso. Durante el seguimiento se establecieron tres revisiones, a los 3, 6 y 12 meses. Las dos primeras se realizaron indistintamente mediante encuesta telefónica o consulta presencial por el clínico responsable del paciente. La revisión a los 12 meses fue mediante visita médica en consulta en el caso de los pacientes supervivientes. En cada una de las revisiones se encuestó específicamente sobre los reingresos hospitalarios por cualquier causa y/o la muerte del enfermo, comprobándose estos hechos mediante la historia clínica o informe clínico. Han sido desestimados aquellos ingresos programados en los que el estado clínico del paciente no se deterioró.

Se recogieron al inicio los datos demográficos, antecedentes personales, el número de días del primer ingreso hospitalario y el tratamiento antidiabético que seguía el paciente previamente. Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura se consideraron si existía cardiopatía coronaria, muerte súbita o accidente cerebrovascular (ACV) en familiares masculinos de primer grado con menos de 55 años o femeninos con menos de 65 años.

La variable tabaquismo se clasificó en no fumador si nunca habían fumado o lo habían realizado de forma esporádica y no continuada, ex fumador si había abandonado el hábito hacía más de cuatro años antes del ingreso hospitalario, y fumador si había fumado en los cuatro años anteriores o seguía fumando en el momento del ingreso.

El grado de actividad física se cuantificó según las horas de ejercicio semanales, considerando el sedentarismo si era menor de 3 horas, semiactivo entre 3-5 horas y activo más de 5 horas. Con respecto al nivel de estudios se consideró como analfabeto a aquella persona con incapacidad para leer y escribir, alfabetizado si era capaz de leer y escribir pero no había recibido enseñanza reglada según los planes de educación, estudios primarios si había completado la educación obligatoria básica y estudios superiores en pacientes con bachillerato, estudios universitarios o equivalentes. El grado de dependencia se diferenció entre pacientes completamente autónomos, si eran capaces de llevar vida totalmente independiente, autónomos para actividades básicas de vida diaria, si eran independientes para asearse, comer, vestirse o deambular sin ayuda, y dependientes si precisaban ayuda para estas actividades.

*Variables clínicas:* se recogió durante el primer ingreso información sobre el índice de masa corporal (IMC); presión arterial (PA) sistólica (PAS) y diastólica (PAD) al ingreso como la media de las tres primeras tomas realizadas durante las primeras 24 horas de estancia en planta; perímetro de cintura tomando la medición menor registrada con una cinta métrica en horizontal, en el punto medio comprendido entre el reborde costal y el borde superior de las palas ilíacas con el paciente en ortostatismo; frecuencia cardíaca tomando la media registrada en tres determinaciones durante las primeras 24 horas de ingreso; fibrilación auricular (FA) confirmada por los datos de electrocardiograma.

*Variables bioquímicas:* se realizaron mediante extracción de muestra de sangre tras ayuno nocturno de al menos 10 horas y de orina, bien en muestra aislada o procedente de 24 horas. Se calculó el aclaramiento de creatinina según fórmula de Cockcroft y Gault.

*Variables de afectación vascular:* la retinopatía diabética se diagnosticó por examen oftalmoscópico o fotografía retiniana, considerándose presente la afectación en cualquier grado (retinopatía de fondo, preproliferativa, proliferativa y edema macular); la nefropatía se estableció por la presencia de microalbuminuria (albúmina en orina de 24 h  $\geq 30$  mg y  $< 300$  mg o índice albúmina/creatinina en muestra aislada  $\geq 30$  y  $< 300$  mg/g) o proteinuria (albúmina en orina de 24 h  $\geq 300$  mg o índice albúmina/creatinina en muestra aislada  $\geq 300$  mg/g); la polineuropatía se definió como motora (presencia de debilidad muscular con disminución o ausencia de reflejos aquileos), sensitiva (paresias, calambres o dolor) y autonómica (anhidrosis, hiperhidrosis, gastroparesia, diarrea nocturna, disfunción eréctil, síncope de repetición por vasodilatación y ortostatismo marcado).

*Variables de diagnósticos al alta:* se analizaron todos aquellos diagnósticos, principales o secundarios, que presentaba el paciente al alta, agrupándolos para su análisis en los siguientes: insuficiencia cardíaca (IC) según criterios de Framingham, clasificándose según los grados de la *New York Heart Association* (NYHA) y confirmándose por datos de ecocardiograma y/o mejora de los síntomas y signos con tratamiento correcto; cardiopatía isquémica, por la historia de angor estable, síndrome coronario agudo o «muerte súbita», con descompensación de la misma o cuando figuraba en los antecedentes; insuficiencia

TABLA 1  
Datos demográficos

Variable	Total (n = 482)	Grupo I No reingreso y/o muerte (n = 210)	Grupo II Reingreso y/o muerte (n = 272)	P
Varón	229 (47,5%)	104 (49,5%)	125 (46%)	NS
Mujer	253 (52,5%)	106 (50,5%)	147 (54%)	NS
Edad (años)	73,48 ± 8,86	71,97 ± 9,38	74,65 ± 8,27	0,001
Antecedentes familiares de arteriosclerosis precoz	52 (10,8%)	33 (15,7%)	19 (6,9%)	0,003
Tabaquismo				
No fumador	281 (58,3%)	120 (57,1%)	161 (59,2%)	0,021
Fumador	35 (7,2%)	23 (11%)	12 (4,4%)	
Ex fumador	166 (34,5%)	67 (31,9%)	99 (36,4%)	
Actividad física				
Sedentario	277 (57,5%)	100 (47,6%)	177 (65,1%)	0,001
Moderadamente activo	100 (20,7%)	46 (21,9%)	54 (19,9%)	
Activo	105 (21,8%)	64 (30,5%)	41 (15,1%)	
Nivel de estudios				
Analfabeto	43 (8,9%)	15 (7,1%)	28 (10,3%)	NS
Alfabetizado	243 (50,4%)	100 (47,6%)	143 (52,6%)	
Estudios primarios	168 (34,9%)	82 (39%)	86 (31,6%)	
Estudios superiores	28 (5,8%)	13 (6,2%)	15 (5,5%)	
Grado de autonomía				
Completamente autónomo	273 (56,6%)	142 (67,6%)	131 (48,1%)	0,0001
Parcialmente Autónomo	151 (31,3%)	55 (26,2%)	96 (35,3%)	
Dependiente	58 (12%)	13 (6,2%)	45 (16,6%)	

NS: no significativo.

renal, definida por cifras de creatinina en el momento del alta superiores a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres; vasculopatía periférica por la historia de claudicación intermitente en extremidades inferiores, episodios trombóticos en extremidades o aneurisma aórtico; ACV por los antecedentes o episodios agudos de isquemia cerebral transitoria, isquemia cerebral de origen trombótico o embólico, o hemorragia cerebral de origen no traumático; descompensación metabólica hiperglucémica, hipoglucemia hiperosmolar o cetoacidótica; procesos infecciosos de focalidad urinaria, respiratoria, celulitis o sepsis; otros diagnósticos: el resto de diagnósticos cuando no pertenecían a los grupos mencionados.

**Variable tratamiento:** los pacientes recibieron la pauta terapéutica que el clínico responsable consideró más adecuada. Se han recogido los fármacos prescritos en el momento del alta en el primer ingreso, reflejándose aquellos de mayor interés en cuanto al proceso de diabetes y complicaciones relacionadas. Las variables cuantitativas se describen como media y desviación estándar y las cualitativas mediante porcentajes. Se ha utilizado la prueba de la «t» de Student de muestras independientes para comparar variables cuantitativas y la Chi-cuadrado para cualitativas. Se realizó un análisis multivariante de regresión logística en el que se incluyeron aquellas variables con significación estadística en el estudio bivalente y se realizó mediante el método paso a paso hacia atrás condicional, ya que fue el modelo en el que se obtuvo la mejor probabilidad global 0,735, sensibilidad 0,719 y especificidad 0,748; así como una R cuadrado de Nagelkerke más elevada de 0,369. Se excluyeron aquellas variables que, aunque mostraron significación estadística, se encontraban íntimamente interrelacionadas con otras. Se consideró como significativa una  $p < 0,05$ . Para los cálculos estadísticos se utilizó un programa informático SPSS para Windows versión 10.0E.

## Resultados

Durante los períodos de estudio se registraron 575 pacientes con el diagnóstico de DMT2. En el ingreso

inicial fallecieron 48 pacientes (8,3%), que fueron excluidos. En el seguimiento no se pudo completar la evolución de 45 casos (7,8%), que constituyen las pérdidas. El resto, 482, compone la población de estudio formada por 229 (47,5%) varones y 253 (52,5%) mujeres, con edad media de  $73,48 \pm 8,86$  años. En el año de seguimiento 210 (43,6%) enfermos no reingresaron ni fallecieron (grupo I); reingresaron y/o fallecieron 272 (56,4%) pacientes (grupo II). De ellos, reingresaron y fueron dados de alta hospitalaria 167 (61,4 %), debido a causa vascular 89 (53,3%) y por causa no cardiovascular 78 (46,7%). Fallecieron durante el reingreso 68 (25%) y en 37 casos (13,6%) se produjo la muerte fuera del hospital. De los fallecidos 57 (54,3%) lo fueron por causa cardiovascular y 48 (45,7%) por causa no cardiovascular.

Los datos sobre variables demográficas y antecedentes quedan reflejados en las tablas 1 y 2. Los enfermos del grupo II muestran una edad media significativamente superior, sin evidenciarse diferencias en cuanto al sexo ni en el tiempo de evolución de la diabetes. La estancia hospitalaria durante el primer ingreso es significativamente superior en el grupo II, con una diferencia de medias de 2,19 días entre ambos. En este mismo grupo encontramos mayor proporción de enfermos sedentarios y con unos grados de dependencia superiores. En cuanto al tabaquismo los fumadores activos reingresan o fallecen en menor proporción que los no fumadores o ex fumadores, si bien éstos son significativamente más jóvenes (68,34, 74,42 y 72,98 años, respectivamente).

La presencia de nefropatía, retinopatía diabética y polineuropatía diabética (tabla 2) adquiere una mayor proporción en pacientes del grupo II, siendo estadísticamente significativas únicamente las dos primeras.

TABLA 2  
**Antecedentes y complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 registrados durante el primer ingreso hospitalario**

Variable	n*	Total	Grupo I No reingreso y/o muerte (n = 210)	Grupo II Reingreso y/o muerte (n = 272)	P
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	482	9,98 ± 7,79	9,83 ± 7,82	10,10 ± 7,79	NS
Tratamiento previo con ADO	482	266 (55,20%)	130 (61,90%)	136 (50%)	0,01
Tratamiento previo con insulina	482	168 (34,90%)	63 (30%)	105 (38,60%)	NS
Nefropatía diabética	375	152 (40,50%)	55 (25,20%)	97 (35,20%)	0,015
Retinopatía diabética	375	106 (28,20%)	32 (15,20%)	74 (27,20%)	0,001
Polineuropatía diabética	375	59 (15,70%)	20 (9,50%)	39 (14,30%)	NS
PAS > 130 mmHg	482	324 (67,20%)	152 (72,40%)	172 (63,20%)	0,04
PAS > 80 mmHg	482	244 (50,60%)	112 (53,30%)	132 (48,50%)	NS

\*Número de enfermos en los que se ha determinado. ADO: antidiabéticos orales; NS: no significativo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los resultados en las variables clínicas y analíticas se muestran en la tabla 3. Dentro de las primeras ninguna ha mostrado diferencias significativas entre ambos grupos. La proporción de pacientes con FA diagnosticada es significativamente superior en el grupo II. Los pacientes del grupo II tenían al ingreso cifras de glucemia significativamente más elevadas, no se observaron diferencias en la hemoglobina glucosilada y presentaban un nivel de hemoglobina sensiblemente inferior que en el grupo I. Los parámetros lipídicos mostraron datos discordantes, con unas cifras de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y triglicéridos inferiores en el grupo II, aunque únicamente alcanzaron significación estadística las de colesterol total. Los parámetros de valoración de la función renal (creatinina y aclaramiento de creatinina) evidenciaron que ésta se encontraba sensiblemente más deteriorada en el grupo II de peor evolución. En los diagnósticos al alta (tabla 4) la IC estu-

vo presente en mayor proporción y los grados funcionales de la NYHA fueron más elevados en el grupo II. De esta forma, de los 192 (39,8%) enfermos con el diagnóstico de IC, 129 (67,2%) reingresaron y/o murieron en el primer año de seguimiento. De ellos, 39 (30,23%) se encontraban en clase funcional III-IV frente a 9 (14,28%) de los 63 pacientes del grupo I. En relación con la cifras de creatinina y aclaramiento se encuentra el diagnóstico de insuficiencia renal que se presenta en una mayor proporción de enfermos del grupo II de manera significativa. En el resto de las variables de diagnóstico (cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica, ACV, descompensación metabólica y los procesos infecciosos) no se encontraron diferencias significativas. Los enfermos del grupo II presentaron un porcentaje significativamente mayor de «otros diagnósticos». Sin embargo, entre los más frecuentes (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], hepatopatía y neoplasia) no existían diferencias con significación estadística.

TABLA 3  
**Variables clínicas en la exploración y pruebas complementarias registradas en el primer ingreso**

Variables	n*	Total	Grupo I No reingreso y/o muerte	Grupo II Reingreso y/o muerte	p
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	482	28,66 ± 5,15	28,98 ± 5,27	28,41 ± 5,05	NS
PAS al ingreso (mmHg)	482	140,48 ± 27,52	141,05 ± 26,39	140,04 ± 28,40	NS
PAD al ingreso (mmHg)	482	74,98 ± 15,15	75,37 ± 14,48	74,68 ± 15,67	NS
Perímetro de cintura (cm)	269	100,07 ± 16,29	98,38 ± 15,72	101,5 ± 16,68	NS
Frecuencia cardíaca (ppm)	482	83,49 ± 21,9	83,22 ± 21,28	83,70 ± 22,43	NS
Fibrilación auricular	482	113 (23,4%)	34 (16,2%)	79 (29%)	0,001
HbA1C (% de Hb)	426	7,52 ± 1,67	7,52 ± 1,67	7,52 ± 1,68	NS
Glucemia basal (mg/dl)	482	180,08 ± 85,9	171,06 ± 86,37	187,04 ± 85,07	0,043
Hemoglobina (g/dl)	476	12,34 ± 2,12	12,99 ± 1,94	11,83 ± 2,12	0,0001
Sodio (mEq/l)	478	138,32 ± 4,91	138,17 ± 4,99	138,50 ± 4,82	NS
Potasio (mEq/l)	478	4,36 ± 0,68	4,33 ± 0,72	4,38 ± 0,65	NS
Ácido úrico (mg/dl)	440	6,52 ± 2,38	6,36 ± 2,21	6,64 ± 2,50	NS
Colesterol total (mg/dl)	456	183 ± 49,44	189,21 ± 49,57	178,10 ± 48,88	0,017
c-LDL (mg/dl)	369	108,96 ± 36,65	111,65 ± 37,82	106,83 ± 35,65	NS
c-HDL (mg/dl)	387	44,93 ± 17,41	46,49 ± 14,35	43,71 ± 19,42	NS
Triglicéridos (mg/dl)	448	159,97 ± 123,64	172,28 ± 155,1	150,13 ± 90,08	NS
Creatinina (mg/dl)	475	1,33 ± 0,85	1,21 ± 0,86	1,42 ± 0,84	0,008
Aclaramiento creatinina (mg/min)	475	54,45 ± 25,58	60,84 ± 25,64	49,39 ± 24,41	0,0001

\*Número de enfermos en los que se ha determinado. c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA1C: hemoglobina glucosilada; NS: no significativo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

TABLA 4  
Diagnósticos al alta en el primer ingreso de los pacientes

Variables	Total (n = 482)	Grupo I No reingreso y/o muerte (n = 210)	Grupo II Reingreso y/o muerte (n = 272)	P
Insuficiencia cardíaca	192 (39,80%)	63 (30%)	129 (47,40%)	0,0001
Grado funcional previo				
I	32 (6,60%)	20 (9,50%)	12 (4,40%)	0,0001
II	112 (24,90%)	34 (16,20%)	78 (28,60%)	
III	40 (8,30%)	7 (3,30%)	33 (12,10%)	
IV	8 (1,60%)	2 (0,90%)	6 (2,20%)	
Cardiopatía isquémica	135 (28%)	54 (25,70%)	81 (29,80%)	NS
Insuficiencia renal	141 (29,30%)	38 (18,10%)	103 (37,90%)	0,0001
Vasculopatía periférica	69 (14,30%)	30 (14,30%)	39 (14,30%)	NS
Accidente cerebrovascular	52 (10,80%)	22 (10,50%)	30 (11,10%)	NS
Descompensación metabólica	128 (26,60%)	50 (23,80%)	78 (28,70%)	NS
Infección urinaria	53 (11%)	25 (11,90%)	28 (10,30%)	NS
Infección respiratoria no neumónica	116 (24,10%)	44 (21%)	72 (26,50%)	NS
Infección respiratoria neumónica	29 (6%)	12 (5,70%)	17 (6,30%)	NS
Celulitis	9 (1,90%)	3 (1,40%)	6 (2,2%)	NS
Sepsis	16 (3,30%)	5 (2,40%)	11 (4%)	NS
Hepatopatía crónica	30 (6,20%)	12 (5,70%)	18 (6,60%)	NS
Neoplasia	41 (8,50%)	14 (6,60%)	27 (9,90%)	NS
EPOC	142 (29,50%)	57 (27,10%)	85 (31,20%)	NS
Otros diagnósticos	251 (52,10%)	91 (43,30%)	160 (58,80%)	0,001
Días de estancia en el ingreso	11,32 ± 7,77	10,08 ± 6,51	12,27 ± 8,5	0,001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: no significativo.

El tratamiento seguido por los enfermos se refleja en la tabla 5. La prescripción con nitritos, digitálicos, diuréticos de asa o ahorradores de potasio e insulina se ha realizado en un porcentaje significativamente mayor a los enfermos del grupo II.

En el análisis multivariante (tabla 6) no se han incluido las variables nefropatía ni retinopatía diabéticas,

ya que sólo se dispone de esto datos en 375 pacientes (el 77,8% del total), y además la primera se relaciona con el aclaramiento de creatinina. Se demuestra una peor evolución de los pacientes con mayor grado de dependencia, menor actividad física y los diagnósticos de IC y FA durante el ingreso. Asimismo, existe una relación entre el descenso de los niveles de

TABLA 5  
Tratamiento al alta en el primer ingreso de los pacientes

Variable	Total (n = 482)	Grupo I No reingreso y/o muerte (n = 210)	Grupo II Reingreso y/o muerte (n = 272)	P
IECA	188 (39%)	77 (36,7%)	111 (40,8%)	NS
ARA II	111 (23%)	48 (22,9%)	63 (23,2%)	NS
Nitritos	147 (30,5%)	51 (24,3%)	96 (35,3%)	0,01
Bloqueadores alfa	42 (8,7%)	17 (8,1%)	25 (9,2%)	NS
Bloqueadores beta	90 (18,7%)	44 (21%)	46 (16,9%)	NS
Calcioantagonistas	120 (24,9%)	46 (21,9%)	74 (27,2%)	NS
Digitales	86 (17,8%)	23 (11%)	63 (23,20%)	0,0001
Amiodarona	16 (3,3%)	7 (3,3%)	9 (3,3%)	NS
Antiangregantes	232 (48,1%)	102 (48,6%)	130 (47,8%)	NS
Anticoagulantes	96 (19,9%)	36 (17,1%)	60 (22,1%)	NS
Estatinas	173 (36%)	82 (39%)	91 (33,6%)	NS
Fibratos	11 (2,3%)	1 (0,5%)	10 (3,7%)	0,027
Otros hipolipemiantes	5 (1%)	4 (1,9%)	1 (0,4%)	NS
Diuréticos de asa	243 (50,4%)	90 (42,9%)	153 (56,3%)	0,004
Tiazidas	22 (4,6%)	10 (4,8%)	12 (4,4%)	NS
Diuréticos ahorradores de potasio	51 (10,6%)	11 (5,2%)	40 (14,7%)	0,001
Insulina	180 (37,3%)	65 (31%)	115 (42,3%)	0,013
Sulfonilureas	154 (32%)	73 (34,8%)	81 (29,8%)	NS
Biguanidas	84 (17,4%)	43 (20,5%)	41 (15,1%)	NS
Glinidas	15 (3,1%)	9 (4,3%)	6 (2,2%)	NS
Alfa-glucosidasa	20 (4,1%)	8 (3,8%)	12 (4,4%)	NS
Glitazonas	6 (1,2%)	4 (1,9%)	2 (0,7%)	NS

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

TABLA 6  
Análisis multivariante\*

Variable	P	OR	IC 95%
Días de estancia en el ingreso	0,047	1,034	1,000-1,068
Antecedentes familiares de arteriosclerosis precoz	0,001	0,226	0,105-0,485
Actividad física (valor de referencia activo)			
Semiactivo	0,006	2,296	1,262-4,176
Sedentario	0,394	1,343	0,682-2,645
Grado de autonomía (valor de referencia totalmente independiente)			
Independiente actividades básicas	0,895	1,037	0,602-1,786
Dependiente actividades básicas	0,019	2,574	1,167-5,675
PAS > 130 mmHg	0,0001	0,401	0,241-0,666
Fibrilación auricular	0,046	1,747	1,010-3,022
Glucemia basal	0,004	1,004	1,001-1,007
Hemoglobina	0,0001	0,756	0,677-0,845
Aclaramiento de creatinina	0,001	0,985	0,976-0,994
Insuficiencia cardíaca	0,025	1,746	1,073-2,886

\*Variables incluidas en el análisis: edad, días de estancia en el ingreso, antecedentes familiares de arteriosclerosis precoz, tabaquismo, actividad física, grado de autonomía, PAS >130 mmHg; fibrilación auricular; glucemia basal, hemoglobina, colesterol total, aclaramiento de creatinina; insuficiencia cardíaca; tratamiento con digital, fibratos, diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio, insulina o nitratos y tratamiento previo con antidiabéticos orales. IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica.

hemoglobina y aclaramiento de creatinina, con la probabilidad de reingreso y/o muerte durante el período de seguimiento.

## Discusión

El análisis de nuestros resultados muestra que los pacientes con DMT2 que ingresan en los Servicios de Medicina Interna poseen una mortalidad del 21,7% y reingreso hospitalario del 48,75% (incluidos los fallecidos en el reingreso) en un corto período de seguimiento. Este índice de mortalidad es superior en un 5,8% al comunicado en dos años de seguimiento de pacientes con DM con ingreso hospitalario por complicaciones cardiovasculares<sup>12</sup> o el registrado en estudios epidemiológicos generales<sup>13</sup>. Creemos que puede ser consecuencia de la edad más avanzada y pluripatología asociada de los pacientes que ingresan en los Servicios de Medicina Interna, como se ha demostrado en otros procesos<sup>14,15</sup>. La elevada tasa de reingresos hospitalarios y consumo de recursos sanitarios en la población diabética es un hecho bien documentado en la literatura médica<sup>7-11,16</sup> y que apoya los resultados obtenidos en nuestro estudio.

La relación de la DM con la IC es un hecho bien establecido<sup>17</sup>, ya que se conoce que un 12% de los pacientes diabéticos tipo 2 sufren IC y que alrededor del 3,3% la desarrollarán cada año<sup>18</sup>. En pacientes diabéticos de edad avanzada la prevalencia de IC llega a ser del 32% de casos nuevos, frente al 23% en los no diabéticos, en un período de 43 meses de seguimiento<sup>19</sup>. La diabetes en los pacientes con IC conlleva unas mayores tasas de reingreso hospitalario<sup>20</sup> y mortalidad<sup>21,22</sup>, que algunos autores la han encontrado limitada a la etiología isquémica<sup>20,23</sup>.

La presencia de IC en la población diabética y su impacto pronóstico ha sido menos estudiada. Nuestros resultados ponen de manifiesto que el diagnóstico de IC en pacientes con diabetes tipo 2, de forma independiente, conlleva una peor evolución con un porcentaje del

67,2% de reingreso o mortalidad en un año sobre una población de 192 pacientes diabéticos con IC. En este sentido, estudios publicados han confirmado un peor pronóstico en este grupo de enfermos. En población anciana del Medicare<sup>24</sup> la mortalidad para los pacientes diabéticos que desarrollaron IC en el seguimiento se estimó en 32,7 por 100 personas/año, con una tasa de supervivencia a los cinco años del 12,5% frente al 80% en la población diabética sin IC. El trabajo de Oliveira-Fuster<sup>10</sup> realizado en nuestro entorno, pone de manifiesto que la población diabética presenta un mayor índice de hospitalizaciones y mayor coste por hospitalización. Éstos son debidos fundamentalmente a complicaciones cardiovasculares en el grupo de pacientes comprendidos entre los 45-75 años.

En el diseño de nuestro estudio no se han investigado de forma concreta las causas de la IC como factor pronóstico. Sin embargo, la cardiopatía isquémica figura en los antecedentes y el diagnóstico al alta del primer ingreso en 189 (39,2%) y 135 pacientes (28%), respectivamente. Esto hace intuir que la etiología de la IC en muchos casos era de este origen. Hemos observado un mayor porcentaje de reingresos o muerte en aquellos enfermos con el diagnóstico de cardiopatía isquémica, lo que podría apoyar que el peor pronóstico sea debido sobre todo a esta causa de IC, aunque no se ha demostrado significación estadística en el análisis multivariante.

La nefropatía diabética<sup>25</sup> ha sido considerada como uno de los principales marcadores pronósticos tanto para el desarrollo de complicaciones, muerte cardiovascular o mortalidad en general<sup>26,27</sup>. Esta asociación se ha demostrado desde estadios iniciales de microalbuminuria<sup>28</sup>, es independiente de otros factores de riesgo cardiovascular<sup>26</sup> y puede afectar a todos los pacientes, sea cual sea el tiempo de evolución del cuadro de diabetes<sup>16</sup>. En nuestros enfermos el descenso del filtrado glomerular conlleva unas tasas más elevadas de reingreso o mortalidad en un corto período de seguimiento. Se han postulado varios mecanismos que relacionan la nefropatía diabética y las enfermedades cardiovascu-

lares: en primer lugar, ambas entidades comparten similares factores de riesgo, incluida la resistencia a la insulina; en segundo lugar, la albuminuria *per se* es un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular; por último, el fracaso renal reflejaría una disfunción endotelial extensa o vasculopatía generalizada que explicaría, al menos en parte, la asociación mencionada<sup>29</sup>.

En nuestros pacientes las cifras de hemoglobina del grupo de peor evolución han resultado sensiblemente inferiores y probablemente estén en relación con el papel pronóstico que desempeña la anemia en asociación con otros factores. La prevalencia de anemia en pacientes diabéticos es mayor que en la población general, independientemente de la función renal<sup>30</sup>. En pacientes con función renal conservada pudiera estar mediada por un estado de resistencia relativo a la producción de eritropoyetina<sup>31</sup>. En pacientes con nefropatía diabética la anemia se desarrolla más precozmente y es más grave que en otras causas de nefropatía<sup>32</sup>, cursando con niveles descendidos de eritropoyetina. Este descenso puede estar relacionado<sup>33</sup>, al menos en parte, con la denervación eferente simpática de los riñones y la pérdida de la producción de eritropoyetina por el córtex. Otros mecanismos implicados podrían ser el daño en el intersticio renal por fibrosis o alteración vascular, inhibición de la síntesis mediada por citoquinas o pérdida urinaria de eritropoyetina en pacientes con síndrome nefrótico.

Los factores anteriormente mencionados, la IC, la afectación renal y la misma anemia, pudieran estar íntimamente relacionados. La presencia de albuminuria en pacientes con DM se ha comportado como predictor de hospitalización en pacientes con IC<sup>34</sup>. Asimismo, se ha identificado que la anemia incrementa el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal en nefropatía diabética<sup>35</sup>. El descenso de las cifras de hemoglobina se asocia con un deterioro más rápido de la tasa de filtración glomerular<sup>36</sup> y se ha comunicado que la anemia es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad en general en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica<sup>37</sup>.

La relación de la FA con la DM y su influencia en el pronóstico es un hecho controvertido. Mientras algunos autores describen la DM con un factor de riesgo independiente, otros la condicionan a la asociación de otros factores de riesgo cardiovascular coincidentes<sup>38</sup>. En nuestros pacientes la presencia de FA se acompaña de un peor pronóstico en la evolución. Este dato ha sido poco estudiado como factor predisponente al reingreso hospitalario. Sin embargo, se han comunicado tasas de mortalidad más elevadas en pacientes con FA y DM<sup>39</sup>, aunque los resultados no son uniformes<sup>40</sup>.

En nuestros pacientes evidenciamos una relación entre el pronóstico y el grado de actividad física, lo que apoyaría los datos referidos por otros autores<sup>41</sup>. La actividad física se ha asociado con disminución de la mortalidad general y cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 o con intolerancia a la glucosa, independientemente del IMC, PA, colesterol total y el hábito de fumar. De forma similar ocurre

en nuestros pacientes, aunque existen diferencias en las escalas de actividad física utilizadas y las características de las poblaciones estudiadas. Sin embargo, creemos que tanto el grado de dependencia como la actividad física pudieran expresar otros aspectos generales que implican un deterioro general y comorbilidad más avanzados.

Las cifras de glucemia significativamente más elevadas en el grupo de pacientes con peor evolución parecen ser consecuencia de una reacción al cuadro clínico agudo que motivó el ingreso más que a un peor control del cuadro de DMT2, ya que no hemos encontrado diferencias en las cifras de hemoglobina A1C (HbA1C).

Aunque lo esperable en pacientes diabéticos hubiera sido que la PAS elevada se asociase con peor pronóstico, en nuestro caso no ha sido así, y ello podría estar relacionado con el hecho de que, en pacientes con IC, se ha observado que la hipotensión arterial es un factor de mal pronóstico en su evolución. Ello podría ser una explicación plausible dado el alto porcentaje de pacientes con IC de nuestro estudio.

Las posibles limitaciones del estudio pudieran ser: en primer lugar, la recogida de pacientes se realizó en períodos concretos de tiempo sin tener en cuenta otros previos o posteriores en los que los enfermos podrían haber tenido ingresos hospitalarios; en segundo lugar, las diversas características de los centros y servicios participantes han podido dar lugar a una muestra heterogénea, pero este hecho, más que un sesgo significativo, creemos que se trata de una característica enriquecedora de la muestra y que transmite una idea más precisa de los pacientes atendidos; en tercer lugar, la voluntariedad en la inclusión de datos por parte de los profesionales probablemente sí pudiera representar un sesgo de selección; en cuarto lugar, no se han diferenciado las causas del reingreso o muerte y si éstas están relacionadas con el proceso de diabetes o se trata de patologías independientes, pero en el diseño del estudio se optó por esta opción dada la gran variabilidad de las mismas y el grado subjetivo en la cumplimentación; las revisiones intermedias (3 y 6 meses) se pudieron hacer telefónicamente, por lo se han podido ver influidas por la subjetividad en las respuestas de los familiares o pacientes; en cuanto al número de pérdidas (7,8%) creemos que no afecta a la representatividad de la muestra.

Como conclusiones de nuestro estudio podemos decir que la DMT2 se presenta en los Servicios de hospitalización de Medicina Interna en pacientes de edad avanzada, con frecuentes complicaciones crónicas relacionadas y que conlleva un elevado índice de reingresos y/o muerte en un corto período de seguimiento. Las variables que nos pudieran hacer predecir el peor pronóstico están relacionadas con el grado de sedentarismo, dependencia y la coexistencia de procesos interrelacionados de IC, descenso en el aclaramiento de creatinina y de la hemoglobina. Probablemente sobre este grupo de pacientes han de ir encaminadas especialmente las actuaciones terapéuticas que tiendan a mejorar el pronóstico y confirmar estos datos en estudios posteriores.

## Anexo 1. Lista de participantes en el estudio DICAMI

Hospital Gregorio Marañón de Madrid (Pedro Conthe Gutiérrez, Eva Visus Soler, Yolanda Casillas y Eduardo Martínez). Hospital Lozano Blesa de Zaragoza (Ireneo de los Mártires, Pilar Samperiz Legarre y Fernando Ruiz). Hospital Reina Sofía de Córdoba (Manuel Montero Pérez-Barquero, Juan Antonio Ortiz Minuesa y Javier Ampuero Ampuero). Hospital de Gran Canaria de las Palmas (Juan Carlos Pérez Marín). Hospital Vall de Hebron de Barcelona (José Alegre Martín). Hospital Dos de Maig de Barcelona (Francesc Ferrer Ruscalleda y Teresa Cata Fábregas). Hospital Comarcal Mora de Ebre de Tarragona (Miguel Camafort Babkowski). Hospital Clínic de Barcelona (Jordi Casademont Pou). Hospital de Bellvitge de Barcelona (Francesc Formiga, David Chivite y Ramón Pujol). Hospital Comarcal de Mataró. Barcelona (Peter Reth y Xavier Martínez Costa). Hospital Royo Villanova de Zaragoza (Jesús Díez Manglano, Pablo Martínez Rodes y Luis Sáez Comet). Hospital Comarcal de Alcañiz de Teruel (Jerónimo Vela Moreno, Juan Pablo Salvador Minué y Eduardo Aguilar Cortés). Hospital Miguel Servet de Zaragoza (José Luis Boldova). Hospital de Huesca (Jesús Cebollada). Hospital Clínico de Salamanca (Ángel Sánchez Rodríguez). Hospital Clínico Universitario de Santiago (Iago Villamil Cajota). Hospital Virgen del Rocío (José Manuel Varela Aguilar, Miguel Ángel González de la Puente y Rosa García Contreras). Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín (Saturnino Suárez Ortega y Alicia Conde). Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante (José María Cepeda Rodrigo). Hospital Nicolás Peña de Vigo (Avelino Rodríguez). Hospital General de Castellón (Bernardino Roca Villanueva). Hospital Comarcal Campo Arañuelo de Navalmoral de la Mata. Cáceres (Jacinto Herráez García). Hospital General Básico de Antequera (Javier Sánchez Lora y Desiré Gómez Lora). Hospital Comarcal Sant Jaume de Olot. Girona (Arola Armengou). Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles. Ávila (Manuel Martín Casado). Hospital General de Segovia (Javier Moreno Palomares y Juan González González). Hospital Infanta Margarita de Cabra. Córdoba (Raimundo Tirado Miranda). Hospital Medina del Campo. Valladolid (Luis Inglada Galiana). Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia (Rosa María Ramos Guevara). Fundación Jiménez Díaz. Madrid (Eloy Pachó). Hospital Puerta de Hierro. Madrid (Juan Antonio Vargas Núñez y Pablo Tutor Ureta). Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga (Javier García Alegría). Hospital de Jerez (Alfredo Michán Doña, Juan Carlos Anglada, Ana María Ruiz Arias, Sergio Niño Bernal y Carolina Aria Figueras). Hospital de Alcorcón. Madrid (Gonzalo García de Casasola). Hospital General de Requena. Valencia (Pilar Román Gil). Hospital General Universitario Cantoblanco. Madrid (Arturo Noguero, Paloma Agudo de Blas y Francisco Estelles). Hospital Comarcal Valle de los Pedroches de Pozoblanco. Córdoba (José Nicolás Alcalá Pedradas). Sanatorio del Valle. Madrid (Daniel Carnevali Ruiz). Hospital de Zafra. Badajoz (José Carlos Arévalo Lorigo y José Romeo Requena). Hospital Infanta Cristina de Badajoz (Juan Carlos Bureo Dacal y Juani Carretero Gómez).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Steinbrook R. Facing the diabetes epidemic-mandatory reporting of glycosylated hemoglobin values in New York City. *N Engl J Med*. 2006;354(6):545-8.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.
3. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2. Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Rev Clin Esp*. 2005;205 Supl 4:1s-3s.
4. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527-32.
5. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1588-93.
6. Harris MI. Health care and health status and outcomes for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(6):754-8.
7. Jiang HJ, Stryer D, Friedman B, Andrews R. Multiple hospitalizations for patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1421-6.
8. Bo S, Ciccone G, Grassi G, Gancia R, Rosato R, Merletti F, et al. Patients with type 2 diabetes had higher rates of hospitalization than the general population. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(11):1196-201.
9. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003;26(3):917-32.
10. Oliveira-Fuster G, Olvera-Márquez P, Carral-Sanlaureano F, González-Romero S, Aguilar-Diosdado M, Soriguer-Escofet F. Excess hospitalizations, hospital days, and inpatient costs among people with diabetes in Andalusia, Spain. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1904-9.
11. Gagliardino JJ, Martella A, Etchegoyen GS, Caporale JE, Guidi ML, Olivera EM, et al. Hospitalization and re-hospitalization of people with and without diabetes in La Plata, Argentina: comparison of their clinical characteristics and costs. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65(1):51-9.
12. Carral F, Aguilar M, Oliveira G, Mangas A, Domenech I, Torres I. Increased hospital expenditures in diabetic patients hospitalized for cardiovascular diseases. *J Diabetes Complications*. 2003;17(6):331-6.
13. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S14-21.
14. Zambrana JL VM, Díez F, Cruz G, Martín MD, Adarraga MD, Grupo para el Estudio de la Actividad de Medicina Interna en Andalucía. Características clínicas diferenciales de los enfermos pluripatológicos hospitalizados en servicios de Medicina Interna. *Rev Clin Esp*. 2005;205:413-7.
15. Román-Sánchez P, Conthe P, García-Alegría J, Forteza-Rey J, Montero M, Montoto C. Factors influencing medical treatment of heart failure patients in Spanish internal medicine departments: a national survey. *Qjm*. 2005;98(2):127-38.
16. Bo S, Ciccone G, Gancia R, Rosato R, Grassi G, Merletti F, et al. Mortality within the first 10 years of the disease in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(1):8-12.
17. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2433-41.
18. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879-84.
19. Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest*. 1999;115(3):867-8.
20. García C, Lupon J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altamir S, et al. Significado pronóstico de la diabetes mellitus en una población con insuficiencia cardíaca: mortalidad e ingreso por insuficiencia cardíaca al cabo de un año. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(5):161-5.
21. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Hildebrandt P, Kober L, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):771-7.
22. Burger AJ, Tsao L, Aronson D. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1117-9.
23. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):421-8.
24. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703.
25. Association AD. Diabetes Nephropathy. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S94-S8.
26. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1093-100.
27. Gimeno JA, Boned B, Lou LM, FJC. Mortalidad en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 del área de Alcañiz. *Ann Med Intern (Madr)*. 2002;19:336-40.
28. Beilin J, Stanton KG, McCann VJ, Knuiman MW, Divitini ML. Microalbuminuria in type 2 diabetes: an independent predictor of cardiovascular mortality. *Aust N Z J Med*. 1996;26(4):519-25.
29. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-



grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*. 2002;51(4):1157-65.

30. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1164-9.

31. Craig KJ, Williams JD, Riley SG, Smith H, Owens DR, Worthing D, et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1118-23.

32. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(3):495-9.

33. Deray G, Heurtier A, Grimaldi A, Launay Vacher V, Isnard Bagnis C. Anemia and diabetes. *Am J Nephrol*. 2004;24(5):522-6.

34. Hockensmith ML, Estacio RO, Mehler P, Havranek EP, Ecder ST, Lundgren RA, et al. Albuminuria as a predictor of heart failure hospitalizations in patients with type 2 diabetes. *J Card Fail*. 2004;10(2):126-31.

35. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int*. 2004;66(3):1131-8.

36. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004;66(4):1596-605.

37. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3403-10.

38. Lip GY, Varughese GI. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: perspectives on epidemiological and pathophysiological links. *Int J Cardiol*. 2005;105(3):319-21.

39. Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk of mortality in a cohort of patients newly diagnosed with chronic atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2002;2:5.

40. Stollberger C, Winkler-Dworak M, Finsterer J, Hartl E, Chnupa P. Factors influencing mortality in atrial fibrillation. Post hoc analysis of an observational study in outpatients. *Int J Cardiol*. 2005;103(2):140-4.

41. Hu G, Jousilahti P, Barengo NC, Qiao Q, Lakka TA, Tuomilehto J. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):799-805.