

Causas de muerte en las personas con diabetes mellitus

José Miguel Baena-Díez¹⁻³, María Grau Magaña^{3,4}

¹ Centro de Salud La Marina. SAP Esquerra. Institut Català de la Salut. Barcelona. ² IDIAP Jordi Gol. Institut Català de la Salut. Barcelona. ³ Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. ⁴ Universidad de Barcelona. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Mortalidad y diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo cardiovascular que constituye uno de los problemas de salud más relevantes hoy en día. Se estima que en el momento actual afecta a casi 400 millones de personas (algo más del 8 % de la población mundial). Pero lo más preocupante es el aumento constante de su prevalencia, de manera que afectará a casi 600 millones de personas en el año 2035 (alrededor del 10 % de la población). Estas cifras permiten hablar de una auténtica «epidemia» de DM, de manera similar a la de obesidad y de insuficiencia cardíaca. Huelga decir que estas tres «epidemias» están estrechamente relacionadas entre sí y que son fruto, entre otros factores, del aumento de la esperanza de vida y de los estilos de vida no saludables.

En España las cifras son similares, de manera que en el estudio multicéntrico DARIOS¹ la prevalencia de DM es ya del 13,8 % y afecta más a los varones. Estamos hablando, por tanto, de que en España hay unos 1,6 millones de personas con DM. Si las proyecciones no yerran, en el 2035 habrá en nuestro país al menos 2 millones de personas con DM.

La esperanza de vida en personas con DM está notablemente disminuida (al menos cinco años en los países desarrollados), como consecuencia de un mayor riesgo de mortalidad¹. Clásicamente, este exceso de mortalidad de la DM, entre dos y cuatro veces superior², se atribuía a las enfermedades cardiovasculares (básicamente, cardiopatía isquémica e ictus), pero en los últimos años se ha comprobado que cada vez son más importantes las neoplasias². Por otro lado, los pacientes con DM también tienen un mayor riesgo de mortalidad debido a otras enfermedades, como las infecciosas y las enfermedades hepáticas o renales².

En este sentido, es importante reseñar que las diversas causas de mortalidad compiten entre sí, ya que la muerte es un hecho inexorable. Es decir, si una persona no muere de una enfermedad cardiovascular, por ejemplo, es más probable que fallezca de una neoplasia, al tratarse de las dos causas principales de mortalidad. Este fenómeno motivó interpretaciones erróneas en algunos estudios con estatinas, a las que se atribuyó un mayor riesgo de neoplasia. Afortunadamente, cada vez es más frecuente que los investigadores utilicen modelos de riesgos competitivos, que tienen en cuenta este fenómeno y permiten una estimación más precisa del verdadero riesgo de mortalidad².

En el caso de la DM, el exceso de mortalidad cardiovascular se ha mantenido a pesar de las mejoras en prevención primaria y secundaria de las últimas décadas². En relación con esto, podemos destacar el mejor control glucémico (aunque un tratamiento demasiado intensivo aumenta la mortalidad), de la presión arterial y de la hipercolesterolemia. Asimismo, la generalización de las intervenciones precoces y de revascularización en las enfermedades coronarias y el ictus (Código Infarto, Código Ictus, etc.) puede haber contribuido a disminuir este exceso de mortalidad cardiovascular. Es interesante reseñar que el efecto de la hiperglucemia sobre la mortalidad es lineal y crece con los niveles de glucemia, tanto para las causas cardiovasculares como para las neoplásicas y el resto de causas de mortalidad. El riesgo empieza a aumentar claramente a partir de 5,5 y, sobre todo, 6 mmol/l³.

La mortalidad por neoplasias también está incrementada en los pacientes con DM¹⁻³, aunque la magnitud del efecto no es tan importante como en el caso de las enfermedades cardiovasculares. De manera similar a estas, también es posible que esta causa de mortalidad haya sufrido modificaciones en las últimas décadas, fruto de las mejorías en la detección, el diagnóstico y el tratamiento de las neoplasias.

Parece observarse (tabla 1) que la mortalidad total en las personas con DM tiene una cierta tendencia a disminuir, po-

Tabla 1. Principales estudios de mortalidad en personas con diabetes mellitus

Estudio	Año	Población	Tamaño	Duración	Riesgo relativo de mortalidad total
South Tees Diabetes Mortality Study	2002	Reino Unido	4842	6 años	Varones: 2,56 Mujeres: 3,15
Australian Diabetes	2007	Australia	10 428	5,2 años	2,3
Emerging Risk Factors Collaboration	2011	Mundial*	820 900	13,6 años	1,80
National Diabetes Register	2015	Suecia	435 369	4,6 años	1,15
Estudio FRESCO	2016	España	55 292	10 años	Varones: 2,09 Mujeres: 2,81

*Básicamente, Europa y Norteamérica.

siblemente por las mencionadas mejoras en el abordaje de las enfermedades cardiovasculares y neoplásicas. Sin embargo, en el estudio multicéntrico FRESCO realizado en España con pacientes de prevención primaria, parece que se invierte esta tendencia, aunque es posible que la distinta metodología explique estos resultados.

Mecanismos de mortalidad

Como ya se ha mencionado, la principal causa de mortalidad en las personas con DM es la cardiovascular, pero cada vez tienen más relevancia las causas neoplásicas¹⁻³. En el caso de las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias, existen frecuentemente mecanismos fisiopatológicos comunes que explicarían este exceso de mortalidad. Destacaremos algunos de los factores que influyen en este exceso de mortalidad en los pacientes con DM.

Mecanismos inflamatorios

La inflamación es un mecanismo común a las enfermedades cardiovasculares y el cáncer⁴. La obesidad, la hipertensión arterial, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia inducen inflamación; estas circunstancias son más frecuentes en los pacientes con DM. En la presente revisión no abordaremos a fondo los mecanismos inflamatorios específicos.

Factores de riesgo cardiovascular

En primer lugar, podemos destacar la obesidad. Las personas con obesidad tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares debido a una mayor prevalencia de dislipemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, además de un estado proinflamatorio y protrombótico⁴. Por

otro lado, se sabe que las personas con sobrepeso y obesidad tienen un exceso de riesgo de sufrir neoplasias⁴. Las relaciones entre obesidad, enfermedad cardiovascular y neoplasias son complejas, ya que dependen de la dieta, la actividad física, la distribución de la grasa, los factores hormonales, los diversos mecanismos inflamatorios y el estrés oxidativo⁴.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular que induce estrés oxidativo e hipertrofia del ventrículo izquierdo, entre otras muchas modificaciones⁴. Parece asociarse, asimismo, a un mayor riesgo de neoplasias, especialmente renales. La relación entre enfermedades cardiovasculares y neoplasias se podría relacionar con factores angiogénicos y un aumento del estrés oxidativo⁴.

Los factores dietéticos cada vez tienen más relevancia, puesto que influyen en el peso, los niveles lipídicos y la presión arterial, que se relacionan con diversas enfermedades cardiovasculares. De igual manera, estos factores tienen un papel relevante en diversas neoplasias. Es importante reseñar que la dieta mediterránea es un destacado protector de DM y, posiblemente, de neoplasias como las de mama, lo que da idea de las complejas relaciones entre estos factores.

Consideraciones similares se pueden realizar con la actividad física, de manera que el sedentarismo es un factor de riesgo para la DM y se ha postulado como factor de riesgo de ciertas neoplasias⁴. La interacción estaría mediada, además de por la obesidad, por factores como la insulina, la leptina y diferentes marcadores inflamatorios⁴.

Tratamientos farmacológicos

Diversos tratamientos específicos de la DM o utilizados con más frecuencia en estos pacientes pueden influir en la mortalidad cardiovascular o por neoplasias.

Respecto a los hipoglucemiantes, parece bastante claro que la metformina reduce los eventos cardiovasculares, pero también disminuye notoriamente la incidencia y la mortalidad por neoplasias, con una reducción del 31 % en comparación con otros hipoglucemiantes en estudios observacionales bien diseñados⁵. El mecanismo sería mediante la disminución de la resistencia a la insulina. Con los otros agentes hipoglucemiantes, la relación tanto con los eventos cardiovasculares como con el cáncer no está tan claramente establecida y es motivo de polémica en el momento actual⁶.

Los tratamientos antihipertensivos reducen los eventos cardiovasculares, pero algunos de ellos (como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ampliamente empleados en los pacientes con DM) pueden aumentar la recurrencia de neoplasia mamaria⁴.

Una consideración semejante se puede hacer con las estatinas, muy utilizadas en las personas con DM; pero, contrariamente a lo que se supuso, no parece que aumenten el riesgo de neoplasias, fenómeno coherente con sus mecanismos antiinflamatorios⁴.

En relación con el ácido acetilsalicílico, se preconizó su uso hace años en todos los pacientes con DM por sus beneficios cardiovasculares, pero también se asocia a una reducción del 24 % en las neoplasias de colon⁴.

Moduladores de la mortalidad

Es importante reseñar que la mortalidad en los pacientes con DM está modulada por diversos factores, tanto modificables (como algunos factores de riesgo cardiovasculares) como no modificables. Repasaremos algunos de estos factores.

Es de destacar el efecto de la presión arterial. La mayoría de estudios muestran una curva en J entre mortalidad total y cifras de presión arterial. El tratamiento antihipertensivo cuando la presión arterial sistólica es > 140 mmHg disminuye la mortalidad total entre un 11 y un 13 % y reduce la mortalidad cardiovascular un 25 %; pero si se trata a pacientes con cifras < 140 mmHg, aumenta la mortalidad cardiovascular un 15 % y la mortalidad total un 5 %⁷.

Diversos ensayos clínicos que planteaban un tratamiento intensivo respecto al tratamiento convencional constataron un exceso de mortalidad. Parece ser que la hemoglobina glucosilada también tiene una distribución en J con la mortalidad total, de manera similar a la de la presión arterial⁸.

Mucho más complejo es el efecto del índice de masa corporal (IMC) sobre la mortalidad total en los pacientes con DM. La relación no es lineal, sino que sigue una distribución diferente según el IMC. Así, en los pacientes con un IMC entre 28 y 30, la mortalidad sigue una distribución en U, mientras que en aquellos con un IMC superior a 30 la relación es gradual y no lineal⁹.

Por último, el efecto sobre la mortalidad cardiovascular es más acentuado en los pacientes más jóvenes (< 55 años), con mayores cifras de albúmina en la orina y filtrado glomerular más bajo¹⁰.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE MORTALIDAD

En este apartado nos centraremos en las principales causas de mortalidad en nuestro medio. La publicación reciente (2016) del estudio FRESCO¹ ha aportado interesantes datos en relación con la mortalidad de las personas con DM. Se trata de un estudio multicéntrico de prevención primaria que agrupa a diversas cohortes españolas con similar metodología, lo que posibilita un análisis con datos individuales. La potencia del estudio ha permitido aportar datos por patologías específicas. Proporciona, además, un análisis mediante riesgos competitivos que, como hemos comentado anteriormente, tiene en cuenta las otras causas de muerte. Nos referiremos exclusivamente a este riesgo, al ser más exacto y menos sesgado.

Enfermedades cardiovasculares

Las causas cardiovasculares siguen siendo globalmente la primera causa de mortalidad en las personas con DM. El 3,6 % de los varones y el 2,7 % de las mujeres fallecen en 10 años¹.

El riesgo relativo (RR) de mortalidad cardiovascular de las personas con DM fue de 1,99 en varones y de 2,23 en mujeres, lo que confirma el exceso de riesgo de las mujeres con DM. Estos resultados son similares a los del estudio multicéntrico Emerging Risk Factors Collaboration³, con un RR de 2,32, aunque superiores a los del estudio sueco National Diabetes Register¹⁰, con un RR de 1,14.

Respecto a la influencia de los diversos factores de riesgo cardiovascular, en varones se asociaron de manera positiva y significativa la edad y el tabaquismo, con una clara tendencia de la presión arterial sistólica y un factor protector del colesterol ligado a lipoproteínas de alta den-

sidad. En mujeres se asoció significativamente la edad y la presión arterial sistólica, asimismo, con un factor protector del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. En ambos sexos el colesterol total tuvo un efecto nulo (RR: 1).

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte cardiovascular en las personas con DM, tanto en términos absolutos como relativos (RR: 3,02), seguida del ictus (RR: 2,30). Cabe destacar también la insuficiencia cardíaca (RR: 1,72).

Neoplasias

Es la segunda causa de mortalidad en las personas con DM. El 3,7 % de los varones y el 2,3 % de las mujeres fallecen en 10 años. Es de destacar que en varones las neoplasias ya suponen la primera causa de mortalidad, puesto que superan la causa cardiovascular (3,6 %).

El RR de mortalidad por cáncer de los pacientes con DM fue de 1,35 en varones y de 1,66 en mujeres, algo superiores a los del estudio Emerging Risk Factors Collaboration³ (RR: 1,25).

De nuevo, hay complejas interacciones en el estudio FRESCO¹ entre cáncer y factores de riesgo cardiovascular. En varones el riesgo de mortalidad por cáncer fue superior con la edad, con una tendencia en el límite de la significación estadística con el tabaco. Se observó un discreto pero significativo factor protector a medida que aumentaba el colesterol total. En mujeres solo se asoció de manera significativa a la edad. Estos datos se deben interpretar con precaución, debido a posibles factores de confusión.

En la tabla 2 se detallan las principales neoplasias causantes de mortalidad y su RR en las personas con DM del estudio FRESCO¹ frente al estudio Emerging Risk Factors Collaboration³. Los resultados muestran un riesgo superior de las neoplasias más frecuentes, aunque en el FRESCO¹ se observó una menor mortalidad por neoplasias de páncreas y en el estudio Emerging Risk Factors Collaboration³ se evidenció una menor mortalidad por neoplasia de próstata. En el primer caso es posible que la menor implantación en España de los nuevos fármacos para la DM (aunque el riesgo es controvertido) y el amplio uso de la metformina expliquen estas diferencias. Gran parte de los participantes en el Emerging Risk Factors Collaboration³ eran de Norteamérica, donde no se ha descrito ese aumento de riesgo de cáncer de próstata.

Tabla 2. Riesgo relativo de mortalidad de neoplasias en personas con diabetes mellitus

Tipo de neoplasia	Riesgo relativo	
	Emerging Risk Factors Collaboration	Estudio FRESCO
Colon y recto	1,40	1,94
Pulmón	1,27	1,58
Próstata	0,89	1,76
Vejiga	1,40	1,71
Mama	1,25	1,17
Páncreas	1,51	0,77
Hígado	2,16	2,49
Estómago	1,16	1,46
Organos genitales femeninos	–	1,85
Ovario	1,45	–

– FRESCO: Función de Riesgo Española de acontecimientos Coronarios y Otros.

Otras causas de muerte

Por último, analizaremos las otras causas de muerte no cardiovascular ni por neoplasias. En el estudio FRESCO¹ fallecieron por estas causas en 10 años el 3,1 % de los varones y el 2,2 % de las mujeres. El RR de mortalidad por estas causas de los pacientes con DM fue de 1,50 en varones y de 1,84 en mujeres, similares a los del estudio³ Emerging Risk Factors Collaboration (RR: 1,73).

Este exceso de riesgo se debe a diversas patologías:

- A las enfermedades infecciosas, con un RR de 1,77. En el estudio Emerging Risk Factors Collaboration los resultados fueron similares, con un RR para las neumonías de 1,67 y de 2,39 para otras infecciones³
- A la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (RR: 1,86). En el Emerging Risk Factors Collaboration³ el RR fue algo menor (1,27).
- A las enfermedades hepáticas (básicamente, cirrosis), con un RR de 4,33. De nuevo, los resultados en el Emerging Risk Factors Collaboration³ fueron coincidentes, aunque con un RR bastante menor (2,28).
- A las enfermedades renales (sobre todo por insuficiencia renal crónica), con un RR de 4,25, similar al del Emerging Risk Factors Collaboration³, con un RR de 3,02.

En el estudio FRESCO¹ no se observó un aumento de mortalidad por demencias, aunque el resultado no tuvo significación estadística (RR: 0,85), de forma que coincidió de

nuevo con el Emerging Risk Factors Collaboration³ (RR: 1,21, no significativo).

CONCLUSIONES

Los pacientes con DM siguen teniendo un importante exceso de mortalidad. Este riesgo superior se produce en la mayor parte de las enfermedades que conducen a la muerte y es un reflejo de la complejidad de este factor de riesgo cardiovascular.

Aunque las causas cardiovasculares siguen siendo la principal causa, se están produciendo cambios en los patrones de

mortalidad como consecuencia de las mejoras en el abordaje de las enfermedades cardiovasculares y también en el cáncer.

La venidera epidemia de DM, fruto del aumento de la esperanza de vida y del abandono de estilos de vida saludables y protectores frente a la DM, configura un escenario complejo, ya que este incremento de la mortalidad por DM unido a las mejoras futuras, que primero se han producido en las enfermedades cardiovasculares y que ahora se están produciendo en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, posiblemente originen a corto plazo un incremento de la mortalidad por neoplasias y a largo plazo por otras causas no cardiovasculares ni neoplásicas, como la insuficiencia renal o las demencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, et al. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care* 2016;39:1987-95.
2. Yu OH, Suissa S. Identifying causes for excess mortality in patients with diabetes: closer but not there yet. *Diabetes Care* 2016;39:1851-3.
3. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
4. Hua F, Yu JJ, Hu ZW. Diabetes and cancer, common threads and missing links. *Cancer Lett* 2016;374:54-61.
5. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2010;3:1451-61.
6. Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 diabetes mellitus and cancer: the role of pharmacotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34:4261-9.
7. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717.
8. Arnold LW, Wang Z. The HbA1c and all-cause mortality relationship in patients with type 2 diabetes is J-shaped: a meta-analysis of observational studies. *Rev Diabet Stud* 2014;11:138-52.
9. Kwon Y, Kim HJ, Park S, Park YG, Cho KH. Body mass index-related mortality in patients with type 2 diabetes and heterogeneity in obesity paradox studies: a dose-response meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0168247.
10. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:1720-32.