

Mortalidad en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 del Área de Alcañiz

J. A. GIMENO ORNA, B. BONED JULIANI*, L. M. LOU ARNAL, F. J. CASTRO ALONSO**

Sección de Medicina Interna. *Sección de Bioquímica. **Sección de Oftalmología.
Hospital Comarcal de Alcañiz (Teruel)

MORTALITY IN A COHORT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
MELLITUS OF ALCANIZ AREA, SPAIN

RESUMEN

Objetivo: Comparar la tasa de mortalidad de una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 con la de la población de referencia. También se analiza la contribución de los factores de riesgo iniciales a la incidencia de mortalidad.

Material y métodos: Estudio de cohortes prospectivo. Inclusión de pacientes con diabetes tipo 2 desde junio de 1994 hasta junio de 1998. Duración del seguimiento hasta la defunción o hasta octubre del 2001. Se calculó la razón de mortalidad estandarizada (SMR) global y por sexos tomando como referencia la tasa de mortalidad de la población de Teruel. Se realizaron modelos de regresión de Cox para determinar los factores de riesgo de mortalidad en la cohorte.

Resultados: Se incluyeron 463 pacientes con un seguimiento medio de 5 años. Se pudo constatar el estatus vital para el 99% de la cohorte. La tasa de mortalidad para el grupo total fue de 21,75 por mil (31,4 por mil para varones y 16,4 por mil para mujeres). La SMR para el grupo total fue de 147% (IC 95%: 109 – 194; $p < 0,05$), para los varones de 167% (IC 95%: 107 – 246; $p < 0,05$) y para las mujeres de 147% (IC 95%: 95 – 217; $p = ns$). En modelo de Cox multivariante los únicos predictores independientes de mortalidad fueron la edad, con una HR de 1,13 por cada año (IC 95%: 1,08 – 1,18; $p < 0,0001$) y la presencia de proteinuria, con una HR de 4,72 (IC 95%: 2,15 – 10,35; $p = 0,0001$).

Conclusión: En nuestra población la diabetes tipo 2 incrementa el riesgo de mortalidad en un 47%. El principal determinante de mortalidad fue la presencia de proteinuria.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2. Mortalidad. Razón de mortalidad estandarizada. Proteinuria.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare the mortality rate of type 2 diabetic patients with the mortality rate of the background population. Also was assessed the impact of baseline variables on mortality.

Methods: Prospective cohort study. Patients with type 2 diabetes were included from June 1994 to June 1998. The life status was ascertained on October 2001. Excess mortality, compared with the background population, was assessed in terms of standardised mortality ratio (SMR) for the whole group, for males and for females. The Cox's model was used to investigate the influence of baseline risk factors on mortality.

Results: 463 patients were included. The mean follow-up was of 5 years. The life status was ascertained for the 99% of the cohort. The mortality rate of the whole group was 21.75 per 1000 (31.4 per 1000 males and 16.4 per 1000 females). The SMR of the whole group was 147% (IC 95%: 109 – 194; $p < 0.05$), the SMR of males 167% (IC 95%: 107 – 246; $p < 0.05$) and the SMR of females 147% (IC 95%: 95 – 217; $p = ns$). The independent predictors of early mortality on multivariate survival analysis were age (HR = 1.13; IC 95%: 1.08–1.18; $p < 0.0001$) and proteinuria (HR = 4.72; IC 95%: 2.15 – 10.35; $p = 0.0001$).

Conclusions: Diabetic patients in our population have increased their mortality risk in 47%. The main risk factor of mortality was the presence of proteinuria.

KEY WORDS: Type 2 diabetes mellitus. Mortality. Standardized mortality ratio. Proteinuria.

Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM, Castro Alonso FJ. Mortalidad en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 del Área de Alcañiz. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 336-340.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus está entre las 5 causas principales de mortalidad por enfermedad en la mayoría de los países (1). No obstante, las estadísticas infravaloran la contribución real de la diabetes a la mortalidad, porque el diagnóstico de diabetes

se omite en muchas ocasiones en los certificados de defunción (2). Por ello los estudios de cohortes son el único modo satisfactorio de evaluar el riesgo de mortalidad entre pacientes con diabetes mellitus.

Es un hecho ampliamente comprobado en la literatura que los sujetos con diabetes tienen mayor riesgo de mortalidad,

Trabajo aceptado: 27 de marzo de 2002

Correspondencia: José Antonio Gimeno Orna. Balbino Orensanz, 19, 2º B. 50014-Zaragoza.

especialmente cardiovascular, que los sujetos sin diabetes (3). No obstante las razones de mortalidad estandarizadas (SMR) varían ampliamente, como recientemente se ha constatado en el estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre enfermedad vascular en diabetes mellitus (4). En este estudio, al que contribuyeron pacientes de 10 ciudades de Europa, América y Asia, el exceso de mortalidad conferido por la diabetes tipo 2 osciló entre un 26 y un 335%. En nuestro país disponemos de datos acerca de la prevalencia de la enfermedad, estimada en aproximadamente un 6% (5), pero no hay datos acerca de la SMR entre pacientes diabéticos en nuestro medio.

El objetivo del presente trabajo fue comparar la tasa de mortalidad de una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 con la de la población de referencia mediante la SMR. También se analiza el impacto sobre la mortalidad de los diferentes factores de riesgo iniciales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio de cohortes prospectivo

Población a estudio: Entre el 1 de junio de 1994 y el 1 de junio de 1998 se seleccionaron pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en consultas externas de endocrinología del Hospital Comarcal de Alcañiz. Dicho hospital tiene una población de referencia de 70.000 personas.

Los criterios de inclusión fueron: diabetes diagnosticada por los criterios de la OMS vigentes en ese momento (6), edad superior a 35 años en el momento del diagnóstico de la diabetes e independencia de insulina al menos 1 año tras el diagnóstico de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron enfermedad somática grave, gestación, situación de hipertiroidismo o hipotiroidismo, tratamiento con corticoides sistémicos, insuficiencia renal avanzada, con creatinina superior a 3 mg/dl, lo que correspondería a una tasa de filtración glomerular de 20 ml/minuto (7), o rechazo por parte del paciente a seguir las revisiones programadas.

Variables basales: Para cada paciente se recogieron las siguientes variables:

—Variables clínicas: edad, sexo, tiempo de evolución conocido de la enfermedad, peso en Kg (medido en ropa ligera y sin zapatos con precisión de 500 gr), talla (precisión de 1 cm), índice de masa corporal (IMC) definido como peso en Kg/talla al cuadrado en metros y tensión arterial sistólica y diastólica (promedio de tres determinaciones obtenidas tras 10 minutos de reposo en una posición sentada, con un manguito adecuado a la circunferencia del brazo y con una precisión de 5 mmHg). Se clasificó a los pacientes según su hábito tabáquico en fumadores activos, exfumadores y no fumadores, y según su tratamiento antidiabético en tratados con dieta, hipoglucemiantes orales o insulina.

—Variables bioquímicas: Se realizó extracción de muestra de sangre venosa tras ayuno nocturno de 10 horas y antes de la administración de la medicación antidiabética. Se analizaron glucemia, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total, triglicéridos, y HDL colesterol.

Complicaciones crónicas microangiopáticas: se visualizó el fondo de ojo mediante oftalmoscopia directa e indirecta tras midriasis con tropicamida. Se recogió orina de 24 horas y, tras excluir infección urinaria, se determinó la tasa de excreción

de albúmina (EAU). Las muestras se clasificaron como normoalbuminúricas (< 30 mg), microalbuminúricas (30-300 mg) y macroalbuminúricas o proteinúricas (> 300 mg).

Métodos bioquímicos: Las mediciones de colesterol, triglicéridos, HDL y glucosa se realizaron mediante autoanalizador Shimadzu CL 7200. La HbA1c se midió en analizador automático Cobas Mira Plus, con un rango de normalidad entre 4,5 y 5,7%. La microalbuminuria se determinó con un método inmunturbidimétrico. El LDL colesterol se calculó con la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos fueron inferiores a 400 mg/dl.

Seguimiento de la cohorte: Se siguieron de modo prospectivo todos los pacientes (n=463) hasta su fallecimiento (n=50) o hasta la fecha de cierre del estudio el 31 de octubre de 2001. Las causas de muerte se obtuvieron a partir de la historia clínica hospitalaria o mediante contacto con el médico de atención primaria que firmó el certificado de defunción y se codificaron siguiendo el ICD-9. En 5 casos (10%) la fecha de defunción se obtuvo del registro civil sin poder determinar la causa de la muerte.

Métodos estadísticos: Las variables cuantitativas se describen mediante sus medias y desviación estándar y las cualitativas mediante distribución de frecuencias. La comparación de variables cuantitativas se realiza mediante t de Student para muestras independientes, y la de variables cualitativas mediante chi cuadrado. La comparación de la mortalidad de la cohorte con la de la población general se realiza mediante la SMR, que representa el cociente entre el número de muertes observadas en los diabéticos y el número esperado si la tasa de mortalidad de los diabéticos fuese similar a la de la población de referencia (datos suministrados por el Instituto Nacional de Estadística para la provincia de Teruel). La comparación de la tasa de mortalidad entre varones y mujeres se hace tras estandarización directa tomando como referencia la cohorte total.

La estimación del riesgo de mortalidad conferido por las variables medidas en el momento de la inclusión se realiza mediante regresión de Cox. En el modelo multivariante se incluyeron aquellas variables con $p < 0,1$ en modelos univariante. Las variables analizadas fueron edad, tiempo de evolución, IMC, tensión arterial sistólica y diastólica, glucemia, HbA1c, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, tabaquismo, tipo de tratamiento (dieta o antidiabéticos orales *versus* insulina), presencia de retinopatía (simple o proliferativa *versus* fondo de ojo normal) y presencia de microalbuminuria *versus* normoalbuminuria o de proteinuria *versus* normoalbuminuria. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Para el análisis estadístico de datos se usa el SPSS para Windows versión 10.0.

RESULTADOS

Se consideraron candidatos a formar parte del estudio 485 pacientes, de los cuales 22 fueron posteriormente eliminados por presentar alguno de los criterios de exclusión, dejando finalmente 463 pacientes válidos para el seguimiento. La duración media del seguimiento fue de 5 años (DE 1,33), pudiéndose certificar el estatus vital en la fecha programada de salida del estudio para 459 pacientes (99% de la cohorte).

Las características iniciales del grupo total y separado por sexos quedan reflejadas en las tablas I y II. Las mujeres tenían

TABLA I

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO ESTUDIADO

	GRUPO TOTAL	VARONES	MUJERES
Número de sujetos	463	182	281
Edad (años)	65 (9,2)	64,5 (9,3)	65,2 (9,2)
Evolución (años)	10,5 (7,6)	9,8 (7,5)	11 (7,7)
IMC (Kg/m ²) **	29,3 (4,7)	27,5 (3,3)	30,4 (5)
TAS (mmHg) **	145 (21)	139 (21)	149 (20)
TAD (mmHg) **	79,5 (12)	76,5 (11)	81 (12)
Glucemia (mg/dl)	187 (58)	184(53)	189 (61)
HBA1C (%)	7,8 (1,6)	7,7 (1,6)	7,8 (1,6)
Colesterol (mg/dl) *	219 (40)	213 (39)	223 (41)
Triglicéridos (mg/dl)	136 (92)	130 (104)	140 (84)
HDL (mg/dl) **	43 (12)	41 (12)	45 (12)
LDL (mg/dl)	151 (35)	150 (34)	152 (36)

Descripción de variables como media y desviación estándar. IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. * p<0,05; ** p<0,001 diferencias entre varones y mujeres.

TABLA II

PREVALENCIA DE TABAQUISMO, TIPO DE TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES CRÓNICAS MICROANGIOPÁTICAS DE LA COHORTE

	GRUPO TOTAL	VARONES	MUJERES
Tabaquismo (%)*	76,7/11,5/11,8	41/29,8/29,2	99,3/0/0,7
Tratamiento (%)	3,7/54,1/42,2	4,4/60,2/35,4	3,2/50,2/46,6
EAU (%)	71,3/22,9/5,8	68,7/24,2/7,1	73/22,1/5
Fondo de ojo (%)	62,7/27,3/10	61,3/29,3/9,4	63,5/26/10,5

Tabaquismo: no fumador/exfumador/fumador activo; tratamiento: dieta/antidiabéticos orales /insulina; EAU(excreción de albúmina urinaria): normoalbuminuria/microalbuminuria/macroalbuminuria; fondo de ojo: normal/retinopatía simple/ retinopatía proliferativa. *p< 0,001 diferencias entre varones y mujeres.

mayores cifras de tensión arterial, colesterol total y HDL y superior IMC. La diferencia más llamativa se producía en la prevalencia de tabaquismo: el 59% de los varones eran fumadores activos o exfumadores frente a menos del 1% de las mujeres.

Se produjeron un total de 50 fallecimientos, 25 entre las mujeres y 25 entre los varones. Las causas de mortalidad para la cohorte total y por sexos quedan reflejadas en la tabla III. Para el grupo total hubo 2.298 personas año de seguimiento, con una tasa de mortalidad de 21,75 por mil. Para las mujeres hubo 1428 personas año de seguimiento, con una tasa de mortalidad cruda de 17,5 por mil. Los varones contribuyeron con 870 personas año de seguimiento, siendo su tasa de mortalidad cruda de 28,75 por mil.

La SMR del grupo total fue de 147% (IC 95%: 109 - 194) y la SMR de los varones del 167% (IC 95%: 107 - 246), ambas significativas con p< 0,05. La SMR del grupo de las mujeres, del 147% (IC 95%: 95 - 217), no alcanzó la significación estadística.

TABLA III

CAUSAS DE MORTALIDAD EN LA COHORTE

	GRUPO TOTAL	VARONES	MUJERES
Cáncer	17 (34)	11 (44)	6 (24)
Cardiovascular	16 (32)	7 (28)	9 (36)
Insuficiencia renal	3 (6)	2 (8)	1 (4)
Otros	9 (18)	3 (12)	6 (24)
Desconocido	5 (10)	2 (8)	3 (12)

Número de casos (%)

Para comparar la tasa de mortalidad entre ambos sexos se realizó estandarización directa, que confirmó mayor tasa entre varones (31,4 por mil) que entre mujeres (16,4 por mil).

En modelos de Cox univariante fueron predictores estadísticamente significativos de mortalidad la edad, la presencia de microalbuminuria y de proteinuria, la presencia de retinopatía y el tratamiento con insulina; el sexo masculino fue de significación estadística límite, con p=0,07 (Tabla IV). No fueron significativos los parámetros lipídicos, las cifras de tensión arterial, el control glucémico, el tabaquismo, el tiempo de evolución ni el índice de masa corporal. En modelo multivariante sólo retuvieron la significación estadística la edad y la presencia de proteinuria (Tabla V). La supervivencia según EAU inicial se refleja en la figura 1.

TABLA IV

PREDICTORES UNIVARIANTES DE MORTALIDAD

Variables	HR	IC 95%	p
Edad	1,13	1,09 - 1,18	<0,0001
Sexo (varón)	1,67	0,96-2,9	0,07
Microalb.	2,36	1,25-4,47	0,008
Proteinuria	6,9	3,35-14,2	<0,0001
Tratamiento insulínico	1,78	1,01-3,1	0,044
Retinopatía	2,24	1,26-3,96	0,006

HR= Hazard ratio. Microalb= microalbuminuria.

TABLA V

PREDICTORES MULTIVARIANTES DE MORTALIDAD

Variables	HR	IC 95%	p
Edad	1,13	1,08 - 1,18	<0,0001
Sexo (varón)	1,67	0,94 - 2,98	NS
Microalb	1,57	0,81 - 3,05	NS
Proteinuria	4,72	2,15 - 10,35	0,0001
Tratamiento insulínico	1,06	0,55 - 2,04	NS
Retinopatía	1,64	0,86 - 3,12	NS

HR= Hazard ratio. Microalb= microalbuminuria

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se pudo comprobar cómo la diabetes suponía un incremento de aproximadamente un 50% en el

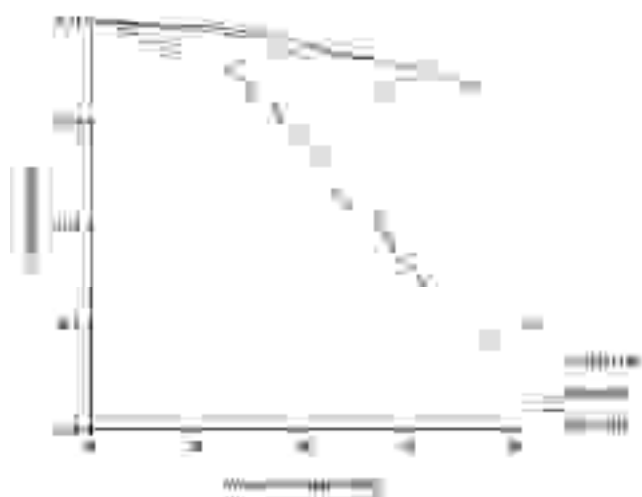


Fig. 1. Supervivencia según tasa de excreción de albúmina basal.

riesgo de mortalidad. Este dato está dentro del rango bajo de las SMR publicadas recientemente (4).

En general las SMR encontradas en países europeos son inferiores a las de Estados Unidos. Así en Escocia la SMR en una cohorte de diabéticos fue del 115% (8), y en el estudio de Verona del 142% (9), mientras que en una población americana se aproximó al 200%, variando según la raza, la edad y el tiempo de evolución (10). No hemos encontrado datos en población española.

Hay múltiples causas que pueden explicar las diferentes cifras de SMR. Las diferencias genéticas y raciales, así como el nivel socioeconómico y accesibilidad al sistema sanitario pueden ser un factor importante (10,11). Otro factor influyente es el modo de reclutar los pacientes; en un amplio estudio hecho en Suecia, con detección de diabéticos a partir de informes de alta hospitalaria (12), la SMR fue del 262%, pero por el diseño del estudio se excluyeron aquellos diabéticos que nunca habían estado ingresados en un hospital, posiblemente con un pronóstico más favorable. Un tercer factor que puede influir es la edad y tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes de la cohorte, puesto que la SMR se atenúa con la edad y se agrava con la mayor duración (10,13,14). Finalmente el tipo de diabetes tiene gran importancia, ya que en estudios que dan resultados por separado para diabéticos tipo 1 y tipo 2, los tipo 1 tienen unas SMR más elevadas (12); no obstante las diferencias en este caso desaparecen si se comparan las SMR de diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2 tratados con insulina, especialmente si los casos de diabetes tipo 1 han aparecido en la edad adulta (15,16).

Nuestros pacientes fueron reclutados en atención especializada, por lo que no puede descartarse un sesgo de selección hacia pacientes con mayor tiempo de evolución y con complicaciones crónicas más avanzadas, que podrían haber influido en su mortalidad.

Se ha descrito que la diabetes acorta más la supervivencia en la mujer que en el varón (17,18). Esto se ha atribuido a que

hay un perfil de factores de riesgo más aterogénico en mujeres diabéticas frente a no diabéticas que entre varones diabéticos frente a no diabéticos (19). En las poblaciones revisadas esto se traduce en que, en general, las tasas absolutas de mortalidad son superiores en varones, pero las SMR son más elevadas en las mujeres.

En nuestro estudio, al igual que en otras poblaciones del área mediterránea (9), tanto las tasas absolutas como las SMR fueron superiores en los varones. Hubo diferencias en los niveles de los factores de riesgo basales entre varones y mujeres. Cifras más elevadas de colesterol total y HDL y de tensión arterial en mujeres que en varones diabéticos se han detectado en otras poblaciones, como la del UKPDS (20). La diferencia más llamativa se produjo en la prevalencia de tabaquismo, prácticamente inexistente entre las mujeres, probablemente debido a tratarse de una cohorte de edad avanzada y procedente del medio rural.

En nuestro estudio, debido al limitado número de fallecimientos, no se realizaron las SMR específicas por causa. No obstante pudimos constatar que las causas más frecuentes fueron el cáncer (34%) y las enfermedades cardiovasculares (32%). En las poblaciones revisadas el porcentaje de mortalidad atribuible a enfermedades cardiovasculares osciló ampliamente entre un 29 y un 74%.

El principal determinante de mortalidad en nuestro trabajo fue la existencia de proteinuria. Está ampliamente comprobado el fuerte impacto negativo que la presencia de proteinuria tiene sobre la supervivencia del paciente con diabetes tipo 2 (21). También la microalbuminuria se ha revelado como un predictor importante de mortalidad en diabéticos tipo 2. En un reciente metaanálisis (22) el riesgo relativo de micro versus normoalbuminúricos fue de 2,4. Nuestros datos apoyan el incremento de riesgo de mortalidad entre los microalbuminúricos, aunque la HR, de 2,36 en análisis univariante, se redujo a 1,57 en análisis multivariante, perdiendo la significación estadística. La presencia de retinopatía y el tratamiento insulínico, indicadores de una forma de diabetes más evolucionada, fueron significativos en análisis univariante pero no en el multivariante. En este sentido hay que señalar que la retinopatía fue predictora de mortalidad en algún estudio (17). El que los factores de riesgo clásicos (tabaquismo, dislipemia, hipertensión) no alcanzasen la significación estadística puede justificarse por el limitado número de sujetos. El sexo masculino quedó con una significación estadística límite.

Es de destacar que se pudo establecer el estatus vital para el 99% de la cohorte y la causa de mortalidad en el 90% de los casos, reforzando la validez interna del estudio. En cuanto a la validez externa señalar que el porcentaje de pacientes con incremento de la EAU, principal determinante de mortalidad en nuestro estudio, fue similar al encontrado en otras poblaciones españolas (23). Esto facilita la generalización de las SMR obtenidas en nuestra cohorte a otras poblaciones de diabéticos tipo 2 de nuestro país.

Podemos afirmar que en nuestra población la diabetes aumentó el riesgo de mortalidad en aproximadamente un 50%. Dicho aumento se produjo en ambos sexos, pero de modo más acusado en varones. El principal factor de riesgo de mortalidad fue la presencia de proteinuria.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO): Prevention of Diabetes Mellitus, General Technical Report Series 1944: 844.
2. Bild DE, Stevenson JM: Frequency of recording of diabetes on U.S. death certificates: analysis of the 1.986 National Mortality Followback Survey. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 275-281.
3. Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 389-401.
4. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H and the WHO Multinational Study Group. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(Supl 2): S14-S22.
5. Tamayo Marco B, Faure Nogueras E, Roche Asensio MJ Rubio Calvo E, Sanchez Oriz E, Salvador Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care* 1997; 20 : 534-536.
6. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998; 158: 617-621.
7. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Keen H: Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. A prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 256-264.
8. Wong JS, Pearson DW, Murchison LE, Williams MJ, Narayan V. Mortality in diabetes mellitus: experience of a geographically defined population. *Diabet Med* 1991; 8: 135-139.
9. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 756-761.
10. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138-1145.
11. Harris MI. Epidemiological correlates of NIDDM in Hispanics, whites and blacks in the US population. *Diabetes Care* 1991; 20: 446-451.
12. Weiderpass E, Gridley G, Nyren O, Pennello G, Landstrom AS, Ekblom A. Cause specific mortality in a cohort of patients with diabetes mellitus: a population based study in Sweden. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 802-809.
13. Walters DP, Gatling W, Houston AC, Mullee MA, Julious SA, Hill RD. Mortality in diabetic subjects. An eleven year follow up of a community based population. *Diabetic Med* 1994; 11: 968-973.
14. Damsgaard EM, Froland A, Mogensen CE: Over mortality as related to age and gender in patients with established non insulin dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 77-82.
15. Raymond NT, Langley JD, Goyder E, Botha JL, Burden AC, Hearnshaw JR. Insulin treated diabetes mellitus: causes of death determined from record linkage of population based registers in Leicestershire, UK. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 570-574.
16. Riley MD, McCarty DJ, Couper DJ, Humphrey AR, Dwyer T, Zimmet PZ. The 1984 Tasmanian insulin treated diabetes mellitus prevalence cohort: an eight and a half year mortality follow up investigation. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 29: 27-35.
17. Neil A, Hawkins M, Potok M, Thorogood M, Cohen D, Mann J. A prospective population based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 996-1003.
18. Panzram G, Zabel-Langhenning R. Prognosis of diabetes mellitus in a geographically defined population. *Diabetologia* 1981; 20: 587-591.
19. Howard BW, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins AC, Lee ET. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1258-1265.
20. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997; 20: 1683-1687.
21. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, Fuller JH, Lee E and the WHO Multinational Study Group. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabet Med* 1995; 12: 149-155.
22. Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non insulin dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1.413-1.418.
23. Esmatjes E, Goicolea I, Cachol L: Nefropatía en la diabetes mellitus tipo II: Prevalencia en España. *Av Diabetol* 1997; 13: 29-35.