

¿La diabetes mellitus es un equivalente de riesgo coronario? Resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos

José Miguel González-Clemente^a, Silvia Palma^b, Jaime Arroyo^a, Carme Vilardell^a, Assumpta Caixàs^a, Olga Giménez-Palop^a y Miguel Delgado-Rodríguez^b

^aServicio de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Sabadell. Barcelona. España.

^bDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén. Jaén. España.

Introducción y objetivos. Varias guías sobre el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular basan sus recomendaciones en el concepto de que la diabetes mellitus (DM) es un equivalente de riesgo coronario o de riesgo cardiovascular. Hasta el presente no se ha realizado ninguna revisión sistemática sobre los estudios en los que se sustenta dicho concepto.

Métodos. Se ha realizado una búsqueda sistemática en PubMed hasta febrero de 2006 para localizar los estudios prospectivos que cumplían los siguientes criterios: *a*) período de seguimiento > 5 años; *b*) incluir un grupo de pacientes con DM y sin enfermedad coronaria (DM+EC-), otro sin DM y con enfermedad coronaria (DM-EC+), y otro sin ninguno de los 2 factores de riesgo (DM-EC-), y *c*) proporcionar datos sobre mortalidad coronaria o cardiovascular. Se ha evaluado las características de los estudios y se las ha combinado separadamente, según el sexo, con un modelo de efectos aleatorios, y tomando el grupo DM-EC- como de referencia.

Resultados. Trece estudios han cumplido los criterios de inclusión. Los varones del grupo DM+EC- presentan una menor mortalidad coronaria y cardiovascular que los del grupo DM-EC+, pero las diferencias no son significativas (*hazard ratio* [intervalo de confianza del 95%]: mortalidad coronaria, 3,06 [2,45-3,83] frente a 4,28 [3,24-5,66], respectivamente, $p = 0,066$; mortalidad cardiovascular, 2,55 [2-3,26] frente a 3,61 [2,81-4,62], respectivamente, $p = 0,051$). Las mujeres no presentan diferencias significativas entre los dos grupos DM+EC- y DM-EC+ en relación con la mortalidad coronaria (4,68 [3,40-6,45] frente a 3,51 [1,75-7,04], respectivamente; $p = 0,42$) y la cardiovascular (4,70 [4,23-5,22] frente a 3,39 [1,51-9,02], respectivamente; $p = 0,59$).

Conclusiones. Este metaanálisis apoya la idea de que las mujeres del grupo DM+EC- tienen una mortalidad coronaria y cardiovascular similar a la de las mujeres en el grupo DM-EC+, mientras que los varones del grupo DM+EC- tienen una tendencia no estadísticamente significativa a presentar una menor mortalidad coronaria y cardiovascular que los varones en el grupo DM-EC+.

Palabras clave: Enfermedad coronaria. Enfermedad cardiovascular. Diabetes mellitus. Metaanálisis. Equivalente de riesgo coronario.

Is Diabetes Mellitus a Coronary Heart Disease Equivalent? Results of a Meta-Analysis of Prospective Studies

Introduction and objectives. Several guidelines on the treatment of cardiovascular risk factors base their recommendations on the assertion that diabetes mellitus (DM) is a coronary heart disease (CHD) or cardiovascular disease (CVD) risk equivalent. To date, no systematic review of studies substantiating this assertion has been carried out.

Methods. A systematic search of the PubMed database up to February 2006 was performed to identify prospective studies meeting the following criteria: *a*) follow-up was >5 years; *b*) groups of subjects with DM and without CHD (i.e., DM+CHD-), without DM and with CHD (DM-CHD+), and without either DM or CHD (DM-CHD-) were all included; and *c*) data on CHD or CVD mortality was reported. The characteristics of the studies were assessed, and data were combined separately for men and women using a random effects model and taking the DM-CHD- group as a reference.

Results. In total, 13 studies met the inclusion criteria. Overall, CHD mortality was non-significantly lower in DM+CHD- men than in DM-CHD+ men, hazard ratio [HR] (95% confidence interval [CI]), 3.06 (2.45-3.83) vs 4.28 (3.24-5.66), respectively ($P=0.066$); as was CVD mortality, HR (95% CI), 2.55 (2.00-3.26) vs 3.61 (2.81-4.62), respectively ($P=0.051$). In women, there was no significant difference between the DM+CHD- and DM-CHD+ groups with regard to either CHD mortality, HR (95% CI), 4.68 (3.40-6.45) vs 3.51 (1.75-7.04), respectively ($P=.42$), or CVD mortality, HR (95% CI), 4.70 (4.23-5.22) vs 3.39 (1.51-9.02), respectively ($P=.59$).

Conclusions. The findings of this meta-analysis support the view that women in the DM+CHD- group

Los autores han recibido becas del Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigaciones Sanitarias: RGDM 03/212 y PI 050626.

Correspondencia: Dr. J.M. González-Clemente. Servicio de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España. Correo electrónico: gonclem@yahoo.es

Recibido el 2 de febrero de 2007.

Aceptado para su publicación el 11 de julio de 2007.

have similar CHD and CVD mortality to those in the DM–CHD+ group, whereas men in the DM+CHD– group demonstrated a non-significant trend towards lower CHD and CVD mortality than those in the DM–CHD+ group.

Key words: *Coronary heart disease. Cardiovascular disease. Diabetes mellitus. Meta-analysis. Coronary heart disease equivalent.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

DM: diabetes mellitus.

EC: enfermedad coronaria.

ECV: enfermedad cardiovascular.

HR: *hazard ratio*.

IC: intervalo de confianza.

IM: infarto de miocardio.

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Es un hecho bien establecido que la diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DM2) es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV)^{1,2}. En 1998, en un estudio de cohortes, se observó que los pacientes con antecedentes de DM2 y sin antecedentes de infarto de miocardio (IM) tenían una mortalidad coronaria similar a la de los individuos sin DM pero con una historia previa de IM³; se concluyó que la DM2 era un equivalente de riesgo coronario. Este concepto se incluye en el Third Report of the National Cholesterol Education Program⁴ y en las guías europeas sobre la prevención de la ECV^{5,6}. Estas guías se centran en la prevención de la ECV en lugar de la prevención de la enfermedad coronaria (EC), y clasifican a los individuos con DM2 en la misma categoría de alto riesgo para desarrollar un evento cardiovascular mortal que a los individuos con una ECV establecida⁵. Sin embargo, en los últimos años varios estudios han investigado este tema con resultados contradictorios. Así, algunos de ellos han encontrado que la mortalidad coronaria es igual⁷⁻⁹ o incluso mayor^{10,11} en los sujetos con DM sin EC (DM+EC–) que en los que no presentan DM pero sí tienen EC (DM–EC+), mientras que otros indican que la DM confiere un riesgo de complicaciones menor que la EC¹²⁻¹⁷. Además, otros estudios indican que varones y mujeres podrían reaccionar de forma diferente en este aspecto¹⁸⁻²⁰.

Clarificar si la DM2 es o no un equivalente de riesgo coronario puede ser importante para mejorar las recomendaciones actuales sobre el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular, aunque hasta la fe-

cha ninguna revisión sistemática lo ha hecho. En el presente estudio se realiza una revisión sistemática cuyo objetivo principal es analizar si los individuos DM+EC– tienen el mismo riesgo de mortalidad coronaria y cardiovascular que los DM–EC+, a pesar de reconocer que los términos DM y EC abarcan un amplio espectro de situaciones clínicas que pueden ser muy diferentes.

MÉTODOS

Criterios de inclusión

Se han incluido todos los estudios que cumplieron los siguientes criterios: *a)* ser prospectivos y con un seguimiento de, al menos, 5 años; *b)* incluir al menos los siguientes 3 grupos de individuos: DM+EC–, DM–EC+ y DM–EC– (sujetos sin DM y sin EC), y *c)* presentar datos sobre mortalidad coronaria o cardiovascular de forma separada para varones y mujeres. Si algún estudio dio origen a más de una publicación, siempre se analizó el artículo más reciente.

Búsqueda bibliográfica e identificación de los estudios primarios

Se realizó una búsqueda en PubMed para estudios en humanos, sin restricción de idioma y hasta el 28 de febrero de 2006. Para ello se utilizó la siguiente estrategia, con estos *medical subject headings*: («diabetes mellitus») AND («follow-up studies» OR «longitudinal studies» OR «prospective studies» OR «case-control studies» OR «cohort studies» OR «comparative study») AND («coronary disease/complications» OR «coronary disease/mortality») OR («cardiovascular diseases/complications» OR «cardiovascular diseases/mortality») OR («myocardial infarction/complications» OR «myocardial infarction/mortality»). Para detectar posibles ensayos clínicos que no se hubieran localizado con la estrategia anterior, también se realizó la siguiente búsqueda (estudios en humanos, sin restricción de idioma y hasta el 28 de febrero de 2006): («diabetes mellitus») AND («clinical trials») AND («coronary disease/complications» OR «coronary disease/mortality») OR («cardiovascular diseases/complications» OR «cardiovascular diseases/mortality») OR («myocardial infarction/complications» OR «myocardial infarction/mortality»). Dos revisores independientes obtuvieron los artículos completos de todos aquellos que se consideraron como potencialmente relevantes para la presente revisión. Para identificar otros artículos que potencialmente pudieran cumplir los criterios de inclusión se analizaron todas las referencias de los artículos completos obtenidos y se consultó con expertos en el tema. Todas las posibles discrepancias entre los 2 revisores se resolvieron por consenso entre ambos.

Extracción de datos

Se reunió la siguiente información de cada uno de los artículos seleccionados: diseño, características de la población (número de individuos, edad, sexo, raza), país, años de seguimiento, pérdidas durante el seguimiento, tipo de DM, duración de la DM, criterios diagnósticos de DM y de EC, método utilizado para determinar la mortalidad, grupos de estudio con sus estimaciones de razón de tasas o *hazard ratio* (HR) ajustadas con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95% para cada uno de los eventos registrados en cada estudio. No se ha contactado con los autores de cada uno de los trabajos en relación con los datos analizados. Cuando en un mismo artículo y en relación con un mismo evento había varias estimaciones de razón de tasas o de HR, siempre se escogió la que se había ajustado por más factores de confusión. Dado que muchos estudios proporcionan la HR en lugar de la razón de tasas y ambos términos representan conceptos muy similares, a partir de ahora se utilizará el término HR. Dos revisores independientes analizaron la calidad de los estudios con los criterios del informe STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology)²¹. Las posibles discrepancias se resolvieron mediante consenso entre ambos.

Análisis de los datos

Los individuos en el grupo DM-EC- son el grupo de referencia (ya que así se hace en la mayoría de los estudios analizados), frente al que se comparan los grupos DM+EC-, DM-EC+ y el de pacientes con DM y con EC (DM+EC+). Las estimaciones de HR se han combinado ponderando por el inverso de la variancia con un modelo de efectos aleatorios²². Se ha elegido este modelo porque funciona mejor que el de efectos fijos cuando el número de estudios que se combinan es menor de 20^{23,24}, y además tiene en cuenta la heterogeneidad entre los estudios^{25,26}. Los HR de las diferentes categorías (DM+EC- frente a DM-EC+, etc.) se han comparado utilizando sus errores estándar²⁷. El posible sesgo de publicación se ha estudiado en la comparación con el mayor número de estudios (es decir, mortalidad coronaria en varones) mediante el método de Egger et al²⁸ y la regresión del gráfico en embudo²⁹. Para todos estos análisis se ha utilizado el programa estadístico Stata 8-SE (College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

En la búsqueda bibliográfica se obtuvieron 4.233 artículos con la primera estrategia y 655 con la segunda (dirigida a detectar específicamente ensayos clínicos). Después de revisar los títulos y resúmenes de todos ellos, se seleccionaron 22 artículos a texto completo.

Se obtuvieron otros 2 artículos más tras la revisión de las referencias de estos 22 artículos^{18,30}. De esos 24 artículos, 11 se excluyeron por: a) no incluir a individuos de los grupos DM+EC- y DM-EC+³¹; b) falta de datos sobre mortalidad coronaria o cardiovascular estratificada por sexos^{12,15,32-34}; c) presentar datos en una publicación más reciente³, y d) presentar datos similares en otra publicación sin nuevos datos relevantes³⁵. Finalmente, 12 estudios cumplieron completamente los criterios de inclusión^{7-11,13,14,16,17,19,20,30}. Se ha incluido un estudio adicional porque, aunque agrupaba a los sujetos por ECV en lugar de EC¹⁸, se ha considerado que la EC es la manifestación clínica más importante de la ECV, teniendo en cuenta la edad y la procedencia de los individuos estudiados. Para analizar el impacto de este estudio en los resultados finales del metaanálisis, se ha realizado un análisis de sensibilidad, excluyendo del análisis dicho estudio. Es de destacar que el estudio de Haffner et al³ no se ha incluido en el metaanálisis porque se incluyó el de Juutilainen et al¹¹, que se basa en la misma cohorte de individuos, y se publicó más recientemente y con datos de un seguimiento más largo (13 años en lugar de 7).

Los 13 artículos analizados incluyen datos de más de 15.000 individuos en el grupo de DM+EC- y de más de 21.000 en el grupo de DM-EC+, que han sido seguidos entre 5 y más de 20 años. Las características principales de estos estudios se resumen en la tabla 1, donde aparecen ordenados por año de publicación. Todos ellos han sido publicados en los últimos 6 años y realizados en Europa o América; en 7 de ellos se proporciona información sobre la raza de los participantes^{8,13,16-19,30}. En relación al diseño, sólo uno de ellos es un ensayo clínico aleatorizado¹³, 11 son estudios de cohortes^{7,8,10,11,14,16-20,30}, y el restante procede de los resultados de 2 registros de base poblacional⁹. Doce de los estudios presentan datos de varones, y sólo nueve de mujeres. La mayoría de los estudios no proporcionan información sobre el tipo de DM o su duración, y en su mayor parte se diagnostica a los individuos de EC, ECV o DM en función de la información proporcionada por los propios pacientes. En todos los estudios, menos en uno de ellos¹⁸, hay información sobre mortalidad coronaria, mientras que 7 dan información sobre la mortalidad cardiovascular. Además, 2 estudios presentan información sobre mortalidad por accidente cerebrovascular^{17,20}. De acuerdo con el informe STROBE, se ha considerado que todos los estudios tienen una calidad aceptable.

En la tabla 2 aparecen las estimaciones de HR con sus IC del 95% resultantes de la combinación de las correspondientes HR de los estudios evaluados. Estas estimaciones se han realizado para la mortalidad coronaria y la cardiovascular, con el grupo DM-EC- como referencia y estratificando los resultados por sexo. La figura 1 muestra las distintas HR en varones en relación con la mortalidad coronaria y cardiovascular

TABLA 1. Características de los estudios prospectivos incluidos en la presente revisión sistemática

Estudio	n	Diseño/país. Duración del seguimiento	Criterios de IM/EC	Criterios de DM	Sexo	Grupos de estudio	RR o HR de mortalidad coronaria (ajustadas)	Variables de ajuste
Lotufo et al ¹³	91.285	Ensayo clínico aleatorizado (Physicians' Health study)/ Estados Unidos. Seguimiento: 5 años	EC (propio paciente)	Propio paciente	Varones	DM-/EC- DM+/EC- DM-/EC+ DM+/EC+	1 2,90 (2,30-3,70) 5,40 (4,70-6,20) 10,60 (8,60-13,10)	Edad, IMC, tabaquismo, ejercicio físico vigoroso, ingesta de alcohol
Hu et al ¹⁴	114.472	Estudio de cohortes prospectivo (Nurses' Health Study)/ Estados Unidos. Seguimiento: 5 años	EC (propio paciente)	Propio paciente	Mujeres	DM-/EC- DM+/EC- DM-/EC+ DM+/EC+	1 5,65 (4,83-6,60) 10,7 (9,03-12,6) 25,3 (20,6-31,1)	Edad, tiempo de evolución, IMC, tabaquismo, menopausia, historia parenteral de IM
Cho et al ¹⁶	51.316	Estudio de cohortes prospectivo (Health Professionals Follow-up Study)/Estados Unidos. Seguimiento: 10 años	IM (propio paciente)	Propio paciente y cuestionario, concentraciones de GP y tratamiento con HO	Varones	DM-/EC- DM+/EC- DM-/EC+ DM+/EC+	1 3,37 (2,72-4,17) 8,39 (7,29-9,65) 14,51 (11,91-17,67)	Edad, tabaquismo, IMC, actividad física, ingesta de alcohol, historia familiar de IM, utilización de suplementos de vitamina E
Natarajan et al ¹⁹	5.243	Combinación de 2 cohortes prospectivas de Framingham/ Estados Unidos. Seguimiento: 20 años	EC (no indicado)	Framingham Heart Study: 2 GP > 150 mg/dl o uso de HO. Framingham Offspring Study: PG en ayunas 140 mg/dl o uso de HO	Varones Mujeres	DM-/EC- DM+/EC- DM-/EC+ DM+/EC+ DM-/EC- DM+/EC- DM-/EC+ DM+/EC+	1 2,1 (1,3-3,3) 4,2 (3,2-5,6) 6,1 (3,4-10,9) 1 3,80 (2,20-6,60) 1,90 (1,10-3,40) 5,40 (2,40-12,30)	Edad, tabaquismo, hipertensión, colesterolemia total, cHDL, IMC Edad, tabaquismo, hipertensión, colesterolemia total, cHDL, IMC
Becker et al ¹⁸	2.461	Estudio de cohortes de base poblacional/Países Bajos. Seguimiento: 11 años	Información de eventos de ECV obtenida del propio paciente	Criterios de DM de 1985 de la OMS (test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g)	Varones Mujeres	DM-/ECV- DM+/ECV- DM-/ECV+ DM+/ECV+ DM-/ECV- DM+/ECV- DM-/ECV+ DM+/ECV+	1 2,40 (1,50-3,80) ^a 1,20 (0,50-3,10) ^a 2,30 (0,90-6,20) ^a 1 2,6 (1,30-5,20) ^a 5,1 (2,60-9,90) ^a 6,8 (3-15,30) ^a	Edad, tabaquismo, hipertensión, cLDL, cHDL, triglicéridos Edad, tabaquismo, hipertensión, cLDL, cHDL, triglicéridos
Vaccaro et al ¹⁷	332.547	Cohorte del estudio MRFIT/Estados Unidos. Seguimiento: 25 años	IM (propio paciente)	Uso de HO (según el propio paciente)	Varones	DM-/IM- DM+/IM- DM-/IM+ DM+/IM+	1 3,56 (3,35-3,79) ^b 5,46 (5,18-5,75) ^b 7,12 (5,93-8,48) ^b	Edad, grupo étnico, ingresos, colesterolemia, presión arterial sistólica, tabaquismo
Wannamethee et al ⁷	5.934	Estudio prospectivo de cohortes (British Regional Heart Study)/Reino Unido. Seguimiento: 10 años	IM (propio paciente, registros de los médicos de atención primaria)	Propio paciente y registros de los médicos de atención primaria	Varones	DM-/EC- DM+/EC- DM-/EC+ DM+/EC+	1 2,82 (1,85-4,28) 3,14 (2,56-3,81) ^c 8,93 (6,13-12,99)	Edad, tabaquismo, clase social, IMC, actividad física, ingesta de alcohol

(Continúa en pág. sig.)

TABLA 1. Características de los estudios prospectivos incluidos en la presente revisión sistemática (continuación)

Estudio	n	Diseño/país. Duración del seguimiento	Criterios de IM/EC	Criterios de DM	Sexo	Grupos de estudio	RR o HR de mortalidad coronaria (ajustadas)	Variables de ajuste
Natarajan et al ⁸	10.871	Cohorte del NHANES I Epidemiologic Follow-up Study/Estados Unidos. Seguimiento: 20 años	IM (propio paciente)	Propio paciente	Varones	DM-/IM-	1	Edad inicial, grupo étnico, tabaquismo, hipertensión, colesterolemia, IMC
						DMR+/IM- y DML+/IM-	4,76 (2,08-7,37) ^d	
						DM-/IM+	6,40 (4,80-8,60)	
					Mujeres	DMR+/IM+ y DML+/IM+	19,90 (10,61-37,31) ^d	
						DM-/IM-	1	
						DMR+/IM- y DML+/IM-	2,99 (2,17-4,10) ^d	
Hu et al ²⁰	51.735	Seis estudios de cohortes independientes/Finlandia. Seguimiento: 7,2 años	IM (propio paciente o diagnóstico de alta hospitalaria de IM)	Propio paciente, diagnóstico de alta hospitalaria de DM o autorización para la obtención de HO libres de pago	Varones	DM-/IM-	1	Edad, año del estudio, IMC, presión arterial sistólica, colesterolemia total, tabaquismo
						DM+/IM-	2,11 (1,70-2,63)	
						DM-/IM+	3,97 (3,5-6,41)	
					Mujeres	DM+/IM+	6,41 (4,69-8,76)	
						DM-/IM-	1	
						DM+/IM-	4,89 (3,84-6,24)	
Whiteley et al ¹⁰	15.406	Estudio de cohortes prospectivo (Renfrew and Paisley Survey)/ Reino Unido (Escocia). Seguimiento: 25 años	EC (cuestionario de angina de Rose, dolor torácico grave de 30 min de duración, o varios códigos Minnesota)	Fundamentalmente propio paciente (en algunos casos, adicionalmente, glucemias casuales $\geq 11,1$ mmol/l)	Varones	DM-/EC-	1	Edad, tabaquismo, hipertensión, colesterolemia, IMC, clase social
						DM+/EC-	2,43 (1,52-3,90) ^e	
						DM-/EC+	1,92 (1,69-2,17) ^e	
					Mujeres	DM+/EC+	5,85 (3,37-10,16) ^e	
						DM-/EC-	1	
						DM+/EC-	3,28 (2,05-5,25) ^e	
Juutilainen et al ¹¹	2.432	Estudio de cohortes de base poblacional/ Finlandia. Seguimiento: 17,5 años	EC (revisión de los registros hospitalarios)	Criterios de DM de 1985 de la OMS	Varones	DM-/EC-	1	Edad, lugar de residencia, tabaquismo, hipertensión, colesterolemia total, cHDL, triglicéridos
						DM+/EC-	34,40 (12,20-97)	
						DM-/EC+	6,20 (2-19,20)	
					Mujeres	DM+/EC+	71,40 (27,19-266,21) ^b	
						DM-/EC-	1	
						DM+/EC-	4,20 (2,80-6,40)	
Pajunen et al ⁹	13.876	FINAMI MI Register & FINRISK Study Cohort/ Finlandia. Seguimiento: 10 años	IM (criterios del WHO MONICA Project)	FINAMI: registros médicos o de reembolso de HO. FINRISK: propio paciente + reembolso de HO	Varones	DM-/IM-	1	Edad
						DM+/IM-	6 (5,12-7,04) ^f	
						DM-/IM+	6,22 (5,36-7,22) ^f	
					Mujeres	DM-/IM-	1	
						DM+/IM-	7,56 (5,62-10,17) ^f	
						DM-/IM+	6,20 (4,78-8,03) ^f	

(Continúa en pág. sig.)

TABLA 1. Características de los estudios prospectivos incluidos en la presente revisión sistemática (continuación)

Estudio	n	Diseño/país. Duración del seguimiento	Criterios de IM/EC	Criterios de DM	Sexo	Grupos de estudio	RR o HR de mortalidad coronaria (ajustadas)	VARIABLES de ajuste
Howard et al ³⁰	4.549	Estudio de cohortes de base poblacional en 13 tribus o comunidades de indios americanos (The Strong Heart Study)/ Estados Unidos. Seguimiento: 12,6 años	Electrocardiogramas e historia médica	GP en ayunas > 126 mg/dl, toma de HO o insulina, o diagnóstico de DM realizado por un médico	Varones	DM-/EC-	1	Edad
						DM+/EC-	1,60 (1,20-2,10)	
						DM-/EC+	2,20 (1,10-4,50)	
						DM+/EC+	1,60 (1,00-2,60)	
					Mujeres	DM-/EC-	1	Edad
						DM+/EC-	2,10 (1,30-3,40)	
						DM-/EC+	2,70 (0,60-12,70)	
						DM+/EC+	4,10 (1,90-8,90)	

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; DML: diabetes mellitus de larga evolución (más de 10 años); DMR: diabetes mellitus reciente (menos de 10 años); EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; GP: glucemia plasmática; HO: hipoglucemiantes orales; HR: *hazard ratio*; IM: infarto de miocardio.

^aDatos sobre mortalidad por ECV.

^bEstimación obtenida mediante el número de muertes y las tasas tras aplicar ecuaciones epidemiológicas convencionales²⁷.

^cEstimación obtenida después de ponderar por el inverso de la variancia los siguientes 2 grupos: sólo angina + sólo IM.

^dEstimación obtenida tras ponderar por el inverso de la variancia los siguientes 2 grupos: DMR y DML.

^eEn el estudio original el grupo de referencia era DM+EC-; este grupo de referencia se cambió y para las estimaciones se utilizaron los datos no ajustados y la información de los análisis multivariantes proporcionada por los autores²⁷.

^fEstimación obtenida después de ponderar por el inverso de la variancia los estratos de diferentes grupos de edad.

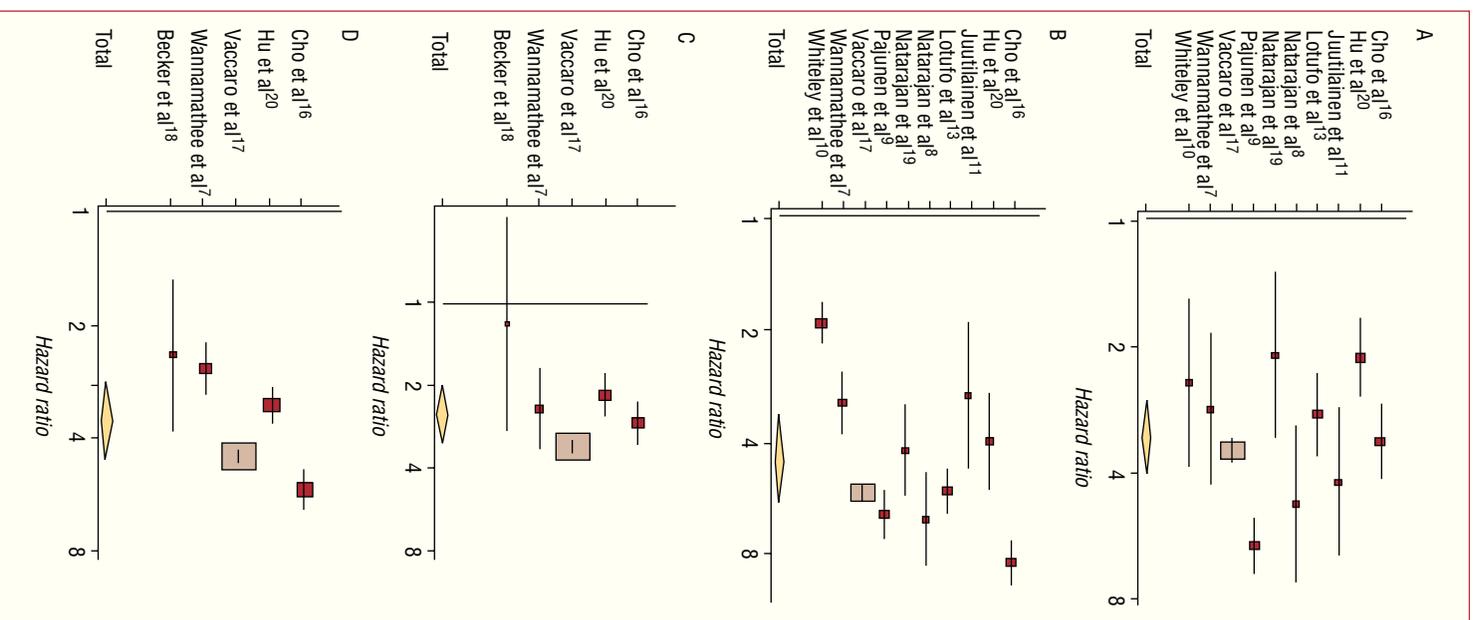


Fig. 1. A: gráfico en embudo en el que se compara la mortalidad coronaria entre los varones sin diabetes mellitus y sin enfermedad coronaria (DM-EC-; grupo de referencia) con los que tienen diabetes mellitus pero no enfermedad coronaria (DM+EC-). B: gráfico en embudo en el que se compara la mortalidad coronaria entre los varones del grupo DM-EC- con los del grupo DM+EC- con los que no tienen diabetes mellitus pero sí enfermedad coronaria (DM-EC+). C: gráfico en embudo en el que se compara la mortalidad cardiovascular entre los varones del grupo DM-EC- con los del grupo DM+EC-. D: gráfico en embudo en el que se compara la mortalidad cardiovascular entre los varones del grupo DM-EC- con los del grupo DM-EC+.

TABLA 2. Hazard ratio (HR) de mortalidad coronaria y por enfermedad cardiovascular en relación con la diabetes mellitus (DM) y la enfermedad coronaria (EC)

	Exposición*	HR (intervalo de confianza del 95%)	Estudios combinados
Mortalidad coronaria	Varones	DM+EC-	7-11,13,16,17,19,20,30
		DM-EC+	7,11,13,16,17,20,30
		DM+EC+	7,8,10,11,13,16,17,19,20,30
	Mujeres	DM+EC-	8-11,14,19,20,30
		DM-EC+	8-11,14,19,20,30
		DM+EC+	8,10,11,14,19,20,30
Mortalidad por ECV	Varones	DM+EC-	7,16-18,20
		DM-EC+	7,16-18,20
		DM+EC+	7,16-18,20
	Mujeres	DM+EC-	14,18,20
		DM-EC+	14,18,20
		DM+EC+	14,18,20

*Grupo de referencia, DM-EC-.

comparando los grupos DM+EC- y DM-EC+ con el grupo de referencia (DM-EC-). Después de combinar los resultados de los 11 estudios, los varones del grupo DM+EC- presentan una mortalidad coronaria menor que los del grupo DM-EC+, pero estas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas ($p = 0,066$) (tabla 2). Para las mujeres, se ha podido combinar 8 estudios en relación con la mortalidad coronaria. Las mujeres en el grupo DM+EC- presentan una mayor mortalidad coronaria que las del grupo DM-EC+, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,42$) (tabla 2).

En cuanto a los varones, después de combinar los resultados de los 5 estudios que dan información sobre mortalidad por ECV, se ha encontrado que ésta es menor en los individuos del grupo DM+EC- que en los del grupo DM-EC+; los resultados están en el límite de la significación estadística ($p = 0,051$) (tabla 2). Estos resultados no cambian después de excluir el estudio de Becker et al¹⁸ que agrupa a los individuos por ECV en lugar de EC ($HR_{DM+EC-} = 2,67$ [IC del 95%, 2,11-3,40], $HR_{DM-EC+} = 3,83$ [IC del 95%, 2,95-4,97], $HR_{DM+EC+} = 6,92$ [IC del 95%, 5,33-8,99]). En cuanto a las mujeres se ha podido combinar 3 estudios para obtener estimaciones de la HR de mortalidad por ECV, y no se ha encontrado diferencias significativas entre los grupos de DM+EC- y DM-EC+ ($p = 0,592$) (tabla 2). Estos resultados tampoco se modifican tras eliminar el estudio de Becker et al¹⁸ ($HR_{DM+EC-} = 4,69$ [IC del 95%, 4,22-5,22], $HR_{DM-EC+} = 4,27$ [IC del 95%, 1,42-12,82], $HR_{DM+EC+} = 11,61$ [IC del 95%, 3,82-35,28]).

La comparación de las HR entre varones y mujeres muestra que hay diferencias significativas entre ambos en el grupo de DM+EC- en la mortalidad coronaria (HR en varones = 3,06 [IC del 95%, 2,45-3,83]; HR en mujeres = 4,68 [IC del 95%, 3,40-6,45]; $p = 0,033$), y en la mortalidad cardiovascular (HR en varones = 2,55

[IC del 95%, 2-3,26]; HR en mujeres = 4,70 [IC del 95%, 4,23-5,22]; $p < 0,001$). Sin embargo, no hay diferencias entre varones y mujeres en ninguno de los tipos de mortalidad (coronaria y cardiovascular) ni en el grupo DM-EC+ ni el grupo DM+EC+ (datos no mostrados).

La combinación de los 2 estudios en varones con información sobre mortalidad por accidente cerebrovascular^{17,20} muestra que es significativamente superior en los del grupo DM+EC- en relación con los del grupo DM-EC+ (HR = 3,07 [IC del 95%, 2,64-3,57] frente a 1,70 [IC del 95%, 1,40-2,07], respectivamente, $p < 0,001$).

Para estudiar el sesgo de publicación se ha utilizado el método de Egger en la comparación con el número mayor de estudios (mortalidad coronaria en varones). El valor de p de la ordenada en el origen es de 0,778 en el grupo DM+EC-. Resultados similares se han obtenido en los grupos DM-EC+ ($p = 0,352$) y DM+EC+ ($p = 0,617$). Los resultados de la regresión en el gráfico en embudo tampoco han sido significativos.

DISCUSIÓN

La presente revisión confirma que tanto la DM como la EC aumentan de forma importante la mortalidad coronaria y la cardiovascular. Además, indica que cuando se compara a los individuos DM+EC- con los DM-EC+, el riesgo relativo de mortalidad coronaria y mortalidad por ECV es diferente según el sexo. Los varones del grupo DM+EC- tienen una tendencia no significativa a presentar una menor mortalidad por EC y también por ECV con respecto a los varones DM-EC+. En las mujeres no hay diferencias en la mortalidad coronaria y por ECV entre los grupos DM+EC- y DM-EC+. Probablemente hubiera sido

mejor comparar directamente a los individuos DM+EC- con los DM-EC+, pero todos los estudios, salvo uno de ellos, utilizan como grupo de referencia el de los individuos DM-EC-.

Mortalidad coronaria y por enfermedad cardiovascular en varones DM+EC- en relación con los varones DM-EC+

En los varones se observa que la mortalidad coronaria es menor en los del grupo DM+EC- que en los DM-EC+, pero sin llegar a alcanzar diferencias significativas. Aunque este hallazgo no es suficiente para considerar que la DM no es un equivalente de riesgo coronario, otros resultados de la presente revisión sistemática apuntan a que ello podría ser cierto. En primer lugar, la mortalidad por ECV, que incluye fundamentalmente la mortalidad coronaria y la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, también fue inferior en los varones del grupo DM+EC- que en los del grupo DM-EC+, que alcanza casi el límite de la significación estadística ($p = 0,051$). Además, debe tenerse en cuenta que en varios estudios se ha ajustado por las concentraciones de colesterol, lo que podría haber producido un sobreajuste de riesgo en el grupo de los individuos EC+ sin que afectara a los individuos DM+. Podría especularse, por tanto, que sin este ajuste por las cifras de colesterol, las diferencias habrían sido incluso mayores que las encontradas entre los grupos DM+EC- y DM-EC+.

Mortalidad coronaria y por enfermedad cardiovascular en mujeres DM+EC- en relación con las mujeres DM-EC+

A diferencia de lo que ocurre con los varones, las mujeres DM+EC- presentaron un mayor riesgo de mortalidad coronaria y por ECV que las mujeres en el grupo DM-EC+, aunque sin alcanzar una diferencia significativa. En este caso se pueden hacer las siguientes reflexiones. En primer lugar, la potencia estadística de la muestra de mujeres fue menor que la de la muestra de varones, ya que se han combinado menos estudios y además el número total de mujeres es mucho menor (la cohorte del estudio MRFIT es mucho más grande que cualquiera de los estudios incluidos, y dicha cohorte sólo incluyó a varones). En segundo lugar, si no se hubiera ajustado los datos por las concentraciones de colesterol, las diferencias entre los 2 grupos, DM+EC- y DM-EC+, podrían haber sido incluso mayores. Estos hechos apoyan la idea de que la DM en las mujeres confiere un riesgo de mortalidad coronaria y por ECV similar a la propia EC por sí misma, aunque la información que se ha podido obtener a partir de los datos con mujeres fue menor que con varones. Por tanto, todos estos resultados indican que varones y mujeres con DM podrían comportarse de forma dife-

rente en relación con su riesgo de mortalidad coronaria y por ECV. De hecho, cuando se compara el grupo DM+EC- con el DM-EC+ en relación con los riesgos de mortalidad coronaria y de mortalidad por ECV, se ha encontrado que son significativamente mayores en las mujeres que en los varones. En este sentido, nuestros resultados concuerdan con estudios previos que muestran que la DM aumenta el riesgo de ECV más en mujeres que en varones³⁶⁻³⁸. Este incremento de riesgo que confiere la DM a las mujeres puede ocurrir incluso en los estadios de prediabetes y sólo se explica en parte por un incremento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos³⁹.

Limitaciones

La presente revisión presenta varias limitaciones. En primer lugar, en la mayoría de los estudios incluidos el diagnóstico de EC/ECV y de DM se ha hecho en función de la información suministrada por los propios pacientes, lo que puede haber conducido a errores en la clasificación de los individuos en los diferentes grupos. Además, hay que tener en cuenta que los términos «EC» y «DM» incluyen, cada uno de ellos, diversas situaciones nosológicas diferentes. En general se puede considerar que utilizar la información suministrada por los pacientes para clasificarlos como portadores de una EC/ECV puede ser un sistema relativamente fiable para hacerlo. Sin embargo, en el caso de la DM esta estrategia puede haber conducido a una exclusión de los casos «más leves» de DM como portadores de la enfermedad⁹. Además, ninguno de los estudios ha aplicado los criterios actuales de diagnóstico de DM, que definen como portadores de DM a individuos con valores de glucemia más bajos que en la clasificación anterior. Por tanto, parece bastante probable que los individuos con DM incluidos en la mayoría de los estudios analizados corresponderían a lo que sería una enfermedad clínicamente bien establecida. Además, se podría haber reclasificado como portadores de una DM a algunos individuos de los grupos clasificados como sin DM, a tenor de los actuales criterios de diagnóstico de la DM. Por tanto, la extrapolación de nuestros resultados a todos los individuos que actualmente cumplen los criterios de DM es compleja.

En segundo lugar, la presente revisión no examina los efectos de la duración de la DM en el riesgo de mortalidad coronaria y por ECV debido a la falta de esos datos en la mayoría de los estudios. De todas maneras, algunos de ellos han mostrado que a medida que aumenta la duración de la DM, más lo hace el riesgo de mortalidad coronaria, tanto en varones¹⁶ como en mujeres^{8,14}. De hecho, se ha indicado que la duración de la DM podría ser un factor que explicaría las diferencias en mortalidad coronaria entre diversos estudios realizados para investigar si la DM es o no un equivalente de riesgo coronario¹⁵. Por último, las HR de mor-

talidad coronaria y por ECV pueden variar sustancialmente según la raza⁴⁰, e incluso dentro de poblaciones étnicamente similares⁴¹. En este caso, también la falta de datos suficientes al respecto en los estudios analizados impide realizar un análisis del impacto de la raza en la mortalidad coronaria y por ECV.

CONCLUSIONES

Ésta es la primera revisión sistemática que evalúa los estudios que comparan la mortalidad coronaria y por ECV entre los individuos DM+EC- y DM-EC+. Los varones del grupo DM+EC- tienen una tendencia a presentar una menor mortalidad por ECV que los varones del grupo DM-EC+, mientras que las mujeres DM+EC- tienden a presentar una mayor mortalidad coronaria y por ECV. Sin embargo, con los estudios disponibles hasta la fecha, ninguna de esas dos tendencias es estadísticamente significativa. Se necesitan más estudios futuros para acabar de definir si estas tendencias se confirman definitivamente.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Neil Hossack la redacción del manuscrito en inglés.

BIBLIOGRAFÍA

- Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 1997;20:935-42.
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care*. 1999;22:1077-83.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guías de práctica clínica sobre diabetes, pre-diabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:525.e1-e64.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. *Heart*. 2004;90:1398-403.
- Natarajan S, Liao Y, Sinha D, Cao G, McGee DL, Lipsitz SR. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med*. 2005;165:430-5.
- Pajunen P, Koukkunen H, Ketonen M, Jerkkola T, Immonen-Raiha P, Karja-Koskenkari P, et al. Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic persons with and without prior myocardial infarction: the FINAMI Study. *Diabetologia*. 2005;48:2519-24.
- 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;28:1588-93.
- Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:2901-7.
- Simons LA, Simons J. Diabetes and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1714-5.
- Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med*. 2001;161:242-7.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717-23.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:939-42.
- Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:954-60.
- Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med*. 2004;164:1438-43.
- Becker A, Bos G, De Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J*. 2003;24:1406-13.
- Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz SR, McGee DL. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1735-40.
- Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and nondiabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia*. 2005;48:856-61.
- STROBE Statement: Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology. Version 3 (actualizado Sep 2005) (citado 18 Oct 2005). Disponible en: <http://www.strobe-statement.org/Checkliste.html>
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-88.
- Villar J, Mackey ME, Carroli G, Donner A. Meta-analyses in systematic reviews of randomized controlled trials in perinatal medicine: comparison of fixed and random effects models. *Stat Med*. 2001;20:3635-47.
- Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med*. 2001;20:825-40.
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539-58.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60.
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S, editores. 2.a ed. Boston: Lippincott-Raven; 1998. p. 643-74.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34.

29. Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med.* 2001;20:641-54.
30. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care.* 2006;29:391-7.
31. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1910-6.
32. Casiglia E, Zanette G, Mazza A, Donadon V, Donada C, Pizziol A, et al. Cardiovascular mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A controlled study among 683 diabetics and 683 age- and sex-matched normal subjects. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:677-84.
33. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:855-60.
34. Hackam DG, Tan MK, Honos GN, Leiter LA, Langer A, Goodman SG. How does the prognosis of diabetes compare with that of established vascular disease? Insights from the Canadian Vascular Protection (VP) Registry. *Am Heart J.* 2004;148:1028-33.
35. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1413-8.
36. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA.* 1991;265:627-31.
37. Hu G. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia.* 2003;46:608-17.
38. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care.* 2004;27:2898-904.
39. Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, Lee ET. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care.* 1998;21:1258-65.
40. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16:434-44.
41. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care.* 1997;20:163-9.