

Original

Riesgo de mortalidad asociado a enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes tipo 2 durante un seguimiento de 13 años

José Antonio Gimeno-Orna^{a,*}, Yolanda Blasco-Lamarca^a, Belén Campos-Gutierrez^b, Edmundo Molinero-Herguedas^c, Luis Miguel Lou-Arnal^d y Blanca García-García^e

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Comarcal de Alcañiz, Alcañiz, Teruel, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^e Servicio de Endocrinología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de marzo de 2015

Aceptado el 11 de mayo de 2015

On-line el 8 de julio de 2015

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 2

Insuficiencia renal crónica

Mortalidad

RESUMEN

Objetivos: Nuestro objetivo fue evaluar la influencia de la tasa de filtración glomerular (TFG) y de la excreción de albúmina urinaria (EAU) sobre el riesgo de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Material y métodos: Estudio de cohortes prospectivo con inclusión de pacientes con DM2. El punto final clínico fue mortalidad total. La TFG se midió en ml/min/1,73 m² con estratificación en 3 categorías (≥ 60 ; 45-59; < 45) y la EAU en mg/24 h con estratificación también en 3 categorías (< 30 ; 30-300; > 300).

Se evaluaron las tasas de mortalidad por cada 1.000 pacientes/año y, mediante regresión de Cox, el riesgo de mortalidad asociado con las categorías de TFG y EAU. El poder predictivo se midió con el estadístico C de Harrell.

Resultados: Se incluyó a 453 pacientes (39,3% varones, edad 64,9 [DE 9,3] años y evolución de DM2 10,4 [DE 7,5] años). Durante una mediana de 13 años de seguimiento, la tasa de mortalidad total fue de 39,5/1.000, con incremento progresivo ante descenso de la TFG y aumento de la EAU ($p < 0,001$). En análisis multivariante la EAU ($HR_{30-300} = 1,02$ y $HR_{>300} = 2,83$; $\chi^2 = 11,6$; $p = 0,003$) y la TFG ($HR_{45-59} = 1,34$ y $HR_{<45} = 1,84$; $\chi^2 = 6,4$; $p = 0,041$) fueron predictores independientes de mortalidad sin interacción significativa. La inclusión de TFG y EAU mejoró la capacidad predictiva de los modelos (C de Harrell 0,741 vs. 0,726; $p = 0,045$).

Conclusiones: La TFG y la EAU son predictores independientes de mortalidad en pacientes con DM2, sin interacción significativa.

© 2015 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jagimeno@salud.aragon.es (J.A. Gimeno-Orna).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.05.025>

0211-6995/© 2015 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Risk of mortality associated to chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A 13-year follow-up

A B S T R A C T

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus
Mortality
Chronic renal failure

Objective: Our aim was to assess the usefulness of glomerular filtration rate (GFR) and urinary albumin excretion (UAE) to predict the risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus.

Material and methods: This is a prospective cohort study in patients with type 2 diabetes mellitus. Clinical end-point was mortality rate. GFR was measured in ml/min/1.73 m² and stratified in 3 categories (≥ 60 ; 45-59; <45); UAE was measured in mg/24 hours and was also stratified in 3 categories (<30; 30-300; >300). Mortality rates were reported per 1000 patient-years. Cox regression models were used to predict mortality risk associated with combined GFR and UAE. The predictive power was estimated with C-Harrell statistic.

Results: A total of 453 patients (39.3% males), aged 64.9 (SD 9.3) years were included; mean diabetes duration was 10.4 (SD 7.5) years. Median follow-up was 13 years. Total mortality rate was 39.5/1000. The progressive increase in mortality in the successive categories of GFR and UAE was statistically significant ($P < .001$). In a multivariable analysis, UAE (HR₃₀₋₃₀₀ = 1.02 and HR_{>300} = 2.83; $X^2 = 11.6$; $P = .003$) and GFR (HR₄₅₋₅₉ = 1.34 and HR_{<45} = 1.84; $X^2 = 6.4$; $P = .041$) were independent predictors for mortality, with no significant interaction. Simultaneous inclusion of GFR and UAE improved the predictive power of models (C-Harrell 0.741 vs. 0.726; $P = .045$).

Conclusions: GFR and UAE are independent predictors for mortality in type 2 diabetic patients and do not show a statistically significant interaction.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La presencia de diabetes mellitus (DM) incrementa el riesgo cardiovascular de los pacientes y es considerada un equivalente de riesgo coronario¹. No obstante, no todos los pacientes con DM tienen el mismo riesgo². Es ampliamente reconocido que la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) eleva el riesgo de mortalidad total y mortalidad cardiovascular (MCV) en población general: el aumento de riesgo se produce tanto por la elevación de la excreción de albúmina urinaria (EAU) como por la reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG). Ambas variables proporcionan una información independiente³.

Los pacientes con nefropatía diabética tienen tasas de MCV que pueden sobrepasar ampliamente el umbral del muy alto riesgo⁴ según la definición de las guías de la European Society of Cardiology (ESC)⁵. Debido a su importancia pronóstica, se recomienda la monitorización conjunta de la TFG y de la EAU en el seguimiento de los pacientes con DM^{6,7}. Se reconoce, además, que el abordaje del paciente con DM y ERC, enfocado a reducir su elevado riesgo cardiovascular, debe ser multidisciplinar.

La mayoría de los estudios incluidos en la revisión del Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium³ que han evaluado el riesgo de mortalidad asociado con la presencia de ERC son de menos de 10 años de duración y no incluyen poblaciones de nuestro país.

Los objetivos de nuestro trabajo, mediante el seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes con DM tipo 2, fueron:

1. Describir las tasas de mortalidad en dependencia de la TFG, de la EAU y de la combinación de ambas variables.

2. Comprobar que la TFG y la EAU aportan información independiente sobre el riesgo de mortalidad de los pacientes durante el seguimiento a largo plazo.

Material y métodos

Diseño

Estudio de cohortes prospectivo.

Población a estudio

Está descrita detalladamente en artículos previos^{8,9}. Entre el 1 de junio de 1994 y el 1 de junio de 1998 se seleccionó a 463 pacientes con DM 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 Organización Mundial de la Salud vigentes en ese momento¹⁰, edad superior a 35 años en el momento del diagnóstico de la DM y ausencia de tratamiento con insulina al menos durante un año tras el diagnóstico de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron enfermedad somática grave, gestación, situación de hipertiroidismo o hipotiroidismo no controlados, tratamiento con corticoides sistémicos e insuficiencia renal avanzada (creatinina superior a 3 mg/dl). El diseño del estudio fue aprobado por el hospital y todos los pacientes dieron su consentimiento verbal antes de ser incluidos.

Examen basal

Se realizó una entrevista en el momento de la inclusión, con anotación de edad, sexo, tiempo de evolución conocido de la enfermedad, hábito tabáquico (fumadores activos, exfumadores y no fumadores), tratamiento de la DM (dieta, hipoglucemiantes orales o insulina) y cualquier manifestación de enfermedad vascular prevalente (cardiopatía isquémica, isquemia de extremidades inferiores o enfermedad cerebrovascular). En el examen físico se determinaron peso y talla (con cálculo del índice de masa corporal, definido como peso en kg/talla al cuadrado en metros), presión arterial sistólica y diastólica, con clasificación de los pacientes en hipertensos si la presión sistólica era superior a 140 mmHg o la diastólica superior a 90 mmHg o seguían tratamiento con hipotensores. Se realizó extracción de muestra de sangre venosa, tras ayuno nocturno de 10 h y antes de la administración de la medicación anti diabética, con determinación de glucemia, hemoglobina glicada (HbA1c), creatinina, colesterol total y triglicéridos. Se recogió una muestra de orina de 24 h y, tras excluir infección urinaria, se determinó la tasa de EAU, con clasificación de las muestras en normoalbuminúricas (<30 mg), microalbuminúricas (30-300 mg) y macroalbuminúricas o proteinúricas (>300 mg). Las mediciones bioquímicas 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 EAU se determinó con un método inmunoturbidimétrico en analizador Cobas Integra 700.

Se calculó la TFG en ml/min por $1,73 \text{ m}^2$ mediante la fórmula de CKD-EPI:

Si (mujer & creatina $\leq 0,7$) $\text{TFG} = 144 * ([\text{creatina}/0,7]^{**} - 0,329) * (0,993^{**} \text{ edad})$.

Si (mujer & creatina $> 0,7$) $\text{TFG} = 144 * ([\text{creatina}/0,7]^{**} - 1,209) * (0,993^{**} \text{ edad})$.

Si (varón & creatina $\leq 0,9$) $\text{TFG} = 141 * ([\text{creatina}/0,9]^{**} - 0,411) * (0,993^{**} \text{ edad})$.

Si (varón & creatina $> 0,9$) $\text{TFG} = 141 * ([\text{creatina}/0,9]^{**} - 1,209) * (0,993^{**} \text{ edad})$.

La TFG se codificó en 3 categorías (≥ 60 ; 45-59; <45) debido a que solo hubo 4 pacientes con un filtrado <30 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$.

Seguimiento de la cohorte

Se siguió de modo prospectivo a todos los pacientes hasta su fallecimiento o hasta la fecha de cierre del estudio el 31 de agosto de 2012. 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. Se consideraron como cardiovasculares las muertes súbitas, las debidas a infarto de miocardio o a insuficiencia cardiaca terminal y las debidas a enfermedad cerebrovascular. En 4 pacientes (0,9%) no se pudo determinar su estatus vital y fueron considerados pérdidas en el seguimiento.

Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se describen con su media y desviación estándar (DE) y las cualitativas con distribución de

frecuencias. Las variables cuantitativas se comparan con t de Student o prueba no paramétrica de Mann-Whitney (tiempo de evolución de la DM y triglicéridos). Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de χ^2 .

Como variable primaria de resultado se consideró la mortalidad total. Se realizó estratificación de los pacientes en 9 categorías según su TFG y su EAU y la categoría de $\text{TFG} \geq 60$ y $\text{EAU} < 30$ fue considerada la categoría de referencia.

Se realizó seguimiento de los pacientes desde su inclusión hasta su salida del estudio por alcanzar la fecha de cierre, por muerte o por pérdida. Las tasas de los distintos eventos se expresan por cada 1.000 pacientes/año. La comparación de tasas entre las diferentes categorías consideradas se realizó mediante análisis de Kaplan-Meier y log rank test.

Posteriormente se realizaron modelos de regresión de Cox, con estimación de las hazard ratios (HR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%, para evaluar el riesgo que conlleva la presencia de las distintas categorías de TFG, EAU y su interacción. Se realizaron modelos univariante y modelos multivariante con ajuste por edad, sexo, tabaquismo, presencia de hipertensión arterial y enfermedad vascular prevalente, colesterol y triglicéridos (introducido en forma logarítmica), HbA1c y tiempo de evolución de la DM. Mediante procedimiento de exclusión secuencial se determinaron los predictores independientes de mortalidad total. La mejora de poder predictivo que suponía la inclusión en los modelos de la TFG + EAU se determinó con el estadístico C de Harrell. Las asociaciones con $p < 0,05$ fueron consideradas significativas. Se utilizó como programa informático SPSS versión 22.0.

Resultados

Se incluyó a 453 de los 463 pacientes debido a que en 10 de ellos no se tenía información sobre la TFG o la EAU. Entre los pacientes incluidos hubo 178 (39,3%) varones, la edad media fue de 64,9 (DE 9,3) años y el tiempo de evolución medio de la DM de 10,4 (DE 7,5) años. En el momento de la inclusión 192 (42,4%) pacientes llevaban tratamiento con insulina y 98 (21,6%) tenían enfermedad vascular prevalente.

Hubo un 69,8% de los pacientes con una TFG ≥ 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, un 23,4% entre 45 y 59 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ y un 6,8% <45 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Las respectivas prevalencias de normo-, micro- y macroalbuminuria fueron de 70,9, 23,1 y 6%.

Durante una mediana de 13 años de seguimiento (rango intercuartil 6,5 años; mínimo un mes y máximo 17 años) se produjeron 207 muertes totales (tasa 39,5/1.000) y 74 muertes cardiovasculares (tasa 14,1/1.000). Hubo una tendencia lineal significativa en el incremento progresivo de tasas de mortalidad total a medida que se deterioraban la TFG y la EAU ($p < 0,001$) (fig. 1).

Las características de los pacientes en dependencia de su supervivencia o no durante el seguimiento se recogen en la tabla 1. Los pacientes que fallecieron tenían mayor edad y tiempo de evolución de la DM, mayor prevalencia de tratamiento insulínico inicial, cifras más bajas de colesterol y prevalencias más altas de macroangiopatía, de reducción de la TFG y de incremento de la EAU.

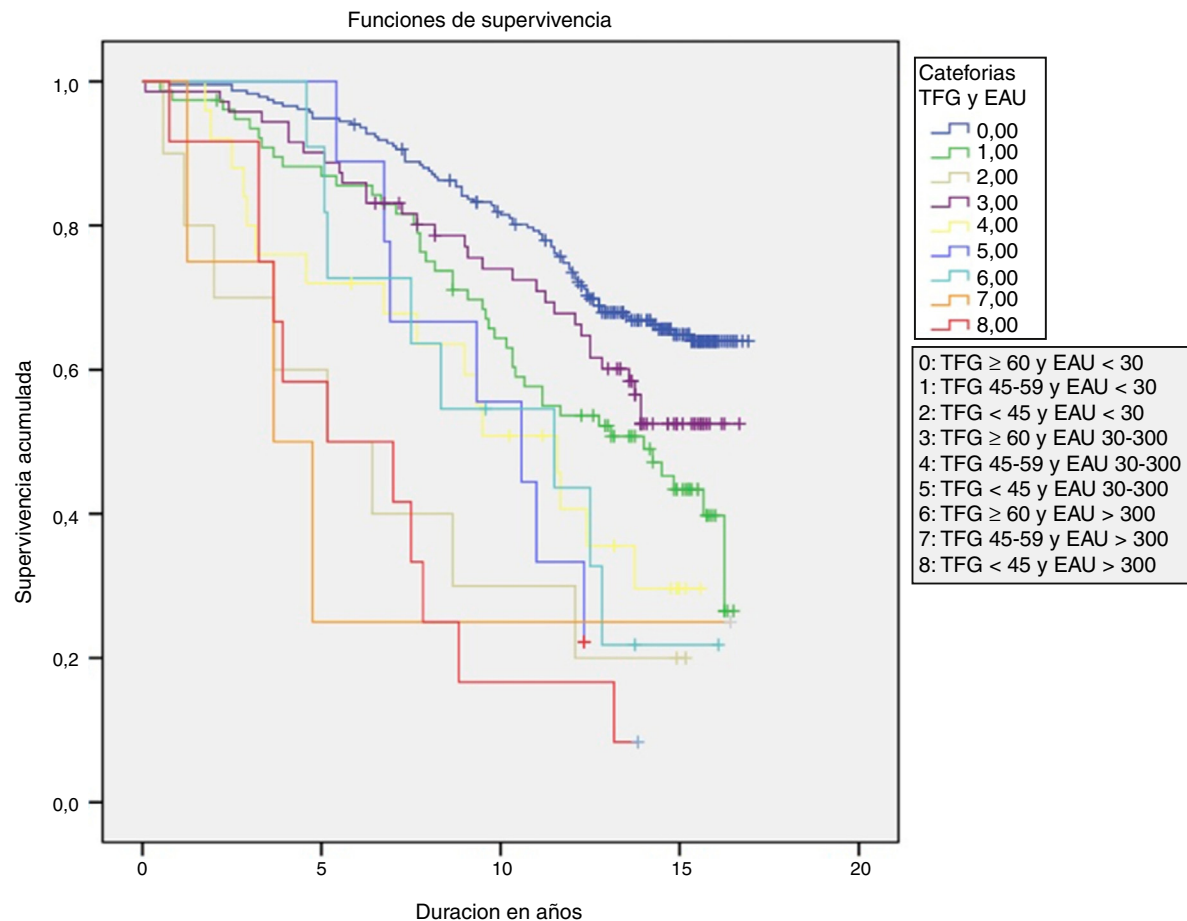


Figura 1 – Probabilidad estimada mediante curvas de Kaplan-Meier de supervivencia en dependencia de las categorías combinadas de TFG y EAU ($p < 0,0001$).

Tabla 1 – Características de los pacientes según su supervivencia durante el seguimiento. Las variables se describen con su media (DE) o distribución de frecuencias

	Total muestra	Muerte no	Muerte sí	p	HR (IC 95%)
TFG 45-59 (%)	23,4	17,5	30,4	< 0,001	1,9 (1,4-2,7)
TFG <45 (%)	6,8	2	12,6		4,4 (2,9-6,8)
Microalbuminuria (%)	23,2	20,7	26,1	< 0,001	1,5 (1,1-2)
Macroalbuminuria (%)	6	2	10,6		3,6 (2,3-5,7)
Sexo (% varones)	39,3	36,2	43	ns	1,3(0,9-1,7)
ECV prevalente (%)	21,6	15	29,5	< 0,001	1,9 (1,4-2,5)
Cardiopatía isquémica (%)	10,4	8,5	12,6	ns	1,4(0,9-2,1)
ACV (%)	6,8	4,5	9,7	0,029	1,9 (1,2-3)
Isquemia EEII (%)	7,7	3,3	13	< 0,001	2,8 (1,9-4,2)
Tabaco (% activo)	11,6	11	12,3	ns	1,2(0,8-1,9)
HTA (%)	77,9	76	80,2	ns	1,2 (0,9-1,7)
Tto con insulina (%)	42,5	47,3	65,2	< 0,001	1,4 (0,7-3,1)
Edad (años)	64,9(9,3)	61,5(9)	69(7,9)	< 0,001	1,1(1,07-1,1)
Colesterol (mmol/l)	5,66(1,03)	5,77(1,05)	5,53(1,02)	0,008	0,83 (0,73–0,95)
mg/dl: dividir por 0,0259					
Triglicéridos (mmol/l)	1,54(1,04)	1,54(0,91)	1,55(1,19)	ns	1,022 (0,89-1,18)
mg/dl: dividir por 0,0113					
IMC (kg/m ²)	29,3(4,7)	29,3(4,7)	29,4(4,7)	ns	1(0,97-1,03)
HbA1c (%)	7,76(1,5)	7,7(1,46)	7,8(1,7)	ns	1,025 (0,94-1,12)
Evolución de DM (años)	10,4(7,5)	9,4(6,8)	11,7(8,1)	0,004	1,026 (1,008-1,044)

ACV: accidente cerebrovascular; EAU: excreción de albúmina urinaria; ECV: enfermedad cardiovascular; EEII: extremidades inferiores; HR: hazard ratio; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; TFG: tasa de filtración glomerular en ml/min por 1,73 m²; Tto: tratamiento.

Tabla 2 – Tasas de mortalidad por cada 1.000 pacientes/año y riesgo de mortalidad en dependencia de las categorías combinadas de TFG y EAU

	EAU <30 Tasa/1000 pacientes/año	EAU 30-300	EAU >300	EAU <30 HR (IC 95%)	EAU 30-300	EAU >300
TFG ≥ 60	26,6	38,3	75	Referencia	1,5 (1-2,2)	3,2 (1,5-6,6)
TFG 45-59	51,5	70,3	115,4	2 (1,4-2,9)	3 (1,7-5,1)	4,7 (1,5-15)
TFG < 45	114,3	80,2	141	5,1 (2,4-11)	3,6 (1,7-8)	7,1 (3,7-13)

EAU: excreción de albúmina urinaria en mg en orina de 24 h; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular en ml/min por 1,73 m².

En la [tabla 2](#) quedan recogidas las tasas y las HR para mortalidad en dependencia de los estratos de TFG y EAU. La interacción entre TFG y EAU no fue significativa. En análisis multivariante las variables asociadas de modo independiente con el riesgo de mortalidad, por orden de capacidad predictiva, fueron la edad (HR=1,092; X²=77,1; p<0,0001), la EAU (HR₃₀₋₃₀₀=1,02 y HR_{>300}=2,83; X²=11,6; p=0,003), la presencia de enfermedad vascular inicial (HR=1,7; X²=9,9; p=0,002), el tabaquismo activo (HR=1,84; X²=6,9; p=0,032), la TFG (HR₄₅₋₅₉=1,34 y HR_{<45}=1,84; X²=6,4; p=0,041) y las cifras de colesterol inicial (HR=0,843; X²=4,9; p=0,026).

El estadístico C de Harrell fue 0,726 en el modelo base para predecir mortalidad, compuesto por edad, sexo, tabaquismo, presencia de hipertensión arterial y enfermedad vascular prevalente, colesterol y triglicéridos, HbA1c y tiempo de evolución de la DM. La inclusión de la TFG y la EAU mejoró la capacidad predictiva de mortalidad del modelo (estadístico C de Harrell 0,741; p=0,045 vs. modelo anterior).

Discusión

Mediante un seguimiento prospectivo durante una mediana de 13 años de una cohorte de 453 pacientes con DM tipo 2 hemos podido comprobar la importancia pronóstica de la consideración simultánea de la TFG y la EAU para predecir el riesgo de mortalidad.

El tema de la equiparación de la diabetes con un equivalente de riesgo coronario ha sido ampliamente debatido^{1,11,12}. En un estudio epidemiológico¹³ de referencia realizado por el Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC), con inclusión de 820.900 participantes, la presencia de DM duplicó aproximadamente el riesgo de mortalidad, con tasas de mortalidad total de 29/1.000 en varones y 23/1.000 en mujeres y tasas de MCV de 13/1.000 en varones y 11/1.000 en mujeres con DM. En nuestro estudio la tasa de mortalidad fue superior (39,5/1.000), lo cual puede justificarse por la mayor edad de nuestros pacientes respecto al estudio anterior (65 vs. 58 años); sin embargo, la MCV en nuestro trabajo fue de 14,1/1.000, similar a la descrita en los datos del ERFC.

En una revisión⁴ de ensayos clínicos que incluyeron al menos 1.000 pacientes con DM tipo 2, se demostró una variabilidad en las tasas de mortalidad entre estudios de 2,8 a 84,2/1.000 pacientes/año. Por ello, ante una enfermedad de elevada prevalencia¹⁴, el reto es identificar con precisión a aquellos pacientes con DM que se hallan en el extremo más desfavorable del espectro del riesgo vascular. Un hallazgo consistente⁴ es que las tasas de mortalidad más elevadas se producen en los ensayos que incluyen pacientes con ERC.

En un estudio de 42.761 pacientes con diabetes tipo 2 seguidos durante 4 años¹⁵, se demostró una interacción sinérgica entre reducción de la TFG e incremento de la EAU sobre el riesgo de mortalidad. En nuestro estudio, al igual que en el anterior, tanto la TFG como la EAU fueron factores predictivos independientes del riesgo de mortalidad y, además, mejoraron la capacidad predictiva de los modelos; el hecho de que el término de interacción no alcanzase la significación estadística puede deberse al reducido número de pacientes incluidos. Otros factores significativamente asociados al riesgo de mortalidad en nuestros pacientes, además de la edad, fueron similares a los descritos en la literatura: presencia de enfermedad vascular inicial^{1,16}, cifras bajas de colesterol (probablemente como un marcador de fragilidad)¹⁷ y tabaquismo activo¹⁸.

Al igual que en población general, en los pacientes con DM hay un incremento progresivo del riesgo de mortalidad a medida que desciende la TFG y aumenta la EAU¹⁹. Nuestros datos apoyan este hecho en un seguimiento prolongado durante más de 10 años. Los mecanismos fisiopatológicos que explicarían la asociación de ERC con mortalidad podrían ser la elevada prevalencia de HTA e hipertrofia ventricular izquierda, el incremento de actividad del sistema simpático y del sistema renina-aldosterona, la disfunción endotelial, la inflamación de bajo grado y los valores más elevados de dimetilarginina asimétrica²⁰. Hay que tener en cuenta además que la evolución en el tiempo tanto de la TFG²¹ como de la EAU²² ofrecen información pronóstica adicional.

La mayor fortaleza de nuestro trabajo es el haber podido mantener un seguimiento prolongado de los pacientes, con escasas pérdidas, lo que permite una estimación fiable de las tasas de mortalidad durante este plazo de tiempo y refuerza la validez interna. Los resultados son concordantes con los obtenidos en un análisis de datos anterior con un seguimiento más corto²³. En cuanto a las debilidades destacables hay que señalar el limitado número de sujetos, con un número reducido de eventos en algunas categorías, lo que hace más imprecisas las estimaciones. Por otro lado, se trata de pacientes con DM tipo 2 seleccionados en consultas externas hospitalarias, con una edad media de 65 años y un tiempo de evolución medio de la DM de más de 10 años, lo que limita la validez externa de los resultados. Finalmente la cantidad de pacientes con FG < 45 es reducida, por lo que las conclusiones son especialmente válidas para los estadios 1-3A de ERC.

Podemos concluir diciendo que la TFG y la EAU son predictores independientes, sin interacción significativa, del riesgo de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2. Consideramos fundamental la evaluación sistemática de ambos parámetros en el seguimiento de pacientes con diabetes tipo 2.

Conflicto de intereses

Los autores expresan que no hay conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- Haffner M, 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.
- Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56:686-95.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-81.
- Barkoudah E, Skali H, Uno H, Solomon SD, Pfeffer MA. Mortality rates in trials of subjects with type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:8-15.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 9 societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
- American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S58-66.
- Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34:302-16.
- Gimeno-Orna JA, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM, Castro-Alonso FJ. Mortality in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus of Alcañiz area, Spain. *An Med Interna*. 2002;19:336-40.
- Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Sánchez-Vañó R, Latre-Rebled B, Lou-Arnal LM, Molinero-Herguedas E. Diabetic retinopathy and mortality in type 2 diabetic patients. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:686-9.
- World Health Organization Study Group on Diabetes Mellitus. Technical report series 727. Ginebra: WHO; 1985.
- Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a coronary heart disease equivalent. *Diabetes Care*. 2005;28:2901-7.
- Cano JF, Baena-Diez J, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients. *Diabetes Care*. 2010;33:2004-9.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-41.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bete.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, Chen SC, McCullough PA, Kosiborod MN. The synergistic relationship between estimated GFR and microalbuminuria in predicting long-term progression to ERSD or death in patients with diabetes: Results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2013;61 suppl 2:S12-23.
- Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, et al. Recurrence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:2154-9.
- Zuliani G, Cherubini A, Atti AR, Blè A, Vavalle C, Di Todorò F, et al. Low cholesterol levels are associated with short-term mortality in older patients with ischemic stroke. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:293-7.
- Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, Pencina MJ, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA*. 2013;309:1014-21.
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: A meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1662-73.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339-52.
- Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2014;311:2518-31.
- Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: The continuing saga. *Diabetes Care*. 2014;37:867-75.
- Gimeno-Orna JA, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM, Castro-Alonso FJ. Microalbuminuria and clinical proteinuria as the main predictive factors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes. *Rev Clin Esp*. 2003;203:526-31.