

Seminarios de diabetes

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL EN LA DIABETES

Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en los pacientes con diabetes

Epidemiology of stroke in patients with diabetes

J. Tejada García, L. Redondo Robles

Unidad de Ictus. Sección de Neurología. Complejo Asistencial de León

Resumen

Las relaciones epidemiológicas entre la diabetes y la enfermedad cerebrovascular tienen un notable interés clínico debido a la elevada prevalencia poblacional de ambos procesos. La diabetes incrementa el riesgo de ictus en los pacientes adultos jóvenes y, principalmente, en la población femenina. La incidencia de ictus en pacientes con diabetes tipo 2 es de dos a cuatro veces superior a la de la población general. El antecedente de diabetes se ha relacionado también con un peor pronóstico en los pacientes que sufren un ictus, y con un mayor riesgo de recurrencia tras él. Y, finalmente, la enfermedad cerebrovascular subcortical (infarto lacunar, leucoencefalopatía) se asocia significativamente a la diabetes.

Palabras clave: diabetes, ictus, epidemiología.

Abstract

The epidemiological relationship between diabetes and stroke has an evident clinical interest due to the high prevalence of both diseases. Diabetes increases the risk of stroke in younger subjects, and this risk is most prominent in diabetic women. The incidence of stroke in type 2 diabetes mellitus is from 2 to 4 times higher than in the general population. A previous history of diabetes is associated with worse prognosis and higher risk of recurrence in patients with an acute cerebrovascular event. And finally, subcortical stroke (lacunar infarction and ischaemic white matter disease) is significantly associated with diabetes.

Keywords: diabetes, stroke, epidemiology.

Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV), junto con la cardiopatía isquémica, constituyen uno de los procesos de mayor interés epidemiológico y un problema sociosanitario de primera magnitud. La diabetes mellitus (DM) es uno de sus factores de riesgo modificables de mayor peso específico, por afectar a una población de menor edad y por sus relaciones con otros factores como la hipertensión arterial, la obesidad o la dislipemia. El incremento en la prevalencia de DM y de ictus hace que sea necesario ampliar nuestros conocimientos sobre la conexión epidemiológica entre ambos procesos. Los estudios dirigidos a investigar sus relaciones aún son escasos y, como ocurre habitualmente en esta área de la medicina, no están exentos de dificultades metodológicas, por criterios diagnósticos heterogéneos

Fecha de recepción: 13 de septiembre de 2010

Fecha de aceptación: 5 de octubre de 2010

Correspondencia:

Javier Tejada García. Sección de Neurología. Complejo Asistencial Universitario de León. Altos de Nava, s/n. 24005 León. Correo electrónico: jtejada@saludcastillayleon.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

AIT: ataque isquémico transitorio; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedades cerebrovasculares; DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IRAS: Insulin Resistance Atherosclerosis Study; MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; RR: riesgo relativo; SEARCH: Search for Diabetes in Youth Study; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

o registros estadísticos hospitalarios o comunitarios insuficientes. En este artículo se abordará la epidemiología de la ECV en el paciente con diabetes desde una perspectiva descriptiva y analítica. En la parte descriptiva se presentarán los datos conocidos sobre la distribución de las enfermedades en la población, y en la parte de epidemiología analítica se revisarán los estudios que han investigado los diferentes aspectos del impacto como factor de riesgo entre la DM y la patología cerebrovascular.

Epidemiología descriptiva

En este apartado se revisarán los estudios que se han ocupado de determinar la incidencia, prevalencia y mortalidad de la ECV en la población diabética. Estos trabajos no son tan numerosos como los realizados para las relaciones epidemiológicas de la DM y la cardiopatía isquémica, por lo que necesariamente se utilizarán algunas referencias procedentes de esta área de investigación.

Incidencia

En el Search for Diabetes in Youth Study (SEARCH), la incidencia global de DM en la población juvenil fue de 24,3 casos nuevos por 100.000 personas/año¹. Para la población adulta la incidencia es superior y también se relaciona con la edad. Así, se ha estimado en 200 para el grupo de edad de 40-49 años, en 350 para 50-59 años, en 600 para 60-69 años y en alrededor de 800 después de los 70 años. La incidencia en la población adulta

varía también significativamente en función de la raza. En el Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), con una cohorte de 45 a 84 años, la incidencia acumulativa fue más alta en hispanos (11,3%), seguida de negros (9,5%), chinos (7,77%) y blancos (7,7%)².

En cuanto a la epidemiología de la ECV en la población diabética, se considera que, en general, la incidencia de ictus en pacientes con DM tipo 2 es de dos a cuatro veces superior a la del resto de la población general. El riesgo relativo (RR) de ictus entre pacientes con DM tipo 2 aumenta especialmente en el grupo de 40-60 años de edad, y sobre todo en las mujeres (incremento del RR de 1,8 en varones y de 2,2 en mujeres)^{3,4}. En el estudio Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke, realizado sobre una población birracial (afroamericanos y blancos), se observaron unas tasas de incidencia muy variables según la raza y el grupo de edad de los pacientes. En el grupo de edad de 55-64 años la tasa fue de 930 casos/100.000 habitantes en la población negra, frente a 708 casos en individuos de raza blanca⁵. En el Nurses' Health Study⁶, realizado sobre una cohorte femenina de edades comprendidas entre 30 y 55 años, se observó una incidencia de 240 casos de ictus/100.000 habitantes/año para la DM tipo 2. Según los tipos de ictus, las incidencias eran de 140 para el ictus isquémico y de 12 para el ictus hemorrágico. Y, dentro del ictus isquémico, las incidencias, según los subtipos etiológicos, eran de 36 para el ictus de grandes arterias, de 50 para el infarto lacunar y de 30 para el ictus de causa no conocida.

En España, en un estudio longitudinal clínico⁷ realizado con pacientes ambulatorios (176 pacientes, media de seguimiento de 6,3 años) se observó una incidencia acumulativa de vasculopatía (definida como cardiopatía isquémica, ictus o claudicación intermitente) del 15,9% y, concretamente, un 6,3% de enfermedad coronaria, un 8% de ECV y un 4% de enfermedad arterial periférica. En otro trabajo, basado en una cohorte de pacientes con DM tipo 2 y sin enfermedad vascular en la situación basal, pudo observarse una incidencia acumulativa de enfermedad coronaria del 17% (18,5% en los varones y 15,2% en las mujeres) tras 10 años de seguimiento⁸. Comparativamente, estos datos son similares a los obtenidos por el grupo de Morrish et al.⁹, quienes en un estudio de una cohorte de 497 pacientes con DM tipo 2, a lo largo de 8,33 años de seguimiento, observaron una incidencia del 18,8% de infarto de miocardio, el 5,9% de ECV y el 5,2% de enfermedad arterial periférica.

Prevalencia

En el estudio SEARCH, la prevalencia de DM en la población juvenil en Estados Unidos era de 0,79 casos por 1.000 individuos en el grupo de 0 a 9 años, y de 2,8 casos por 1.000 para el grupo de edades de 10 a 19 años. Los blancos no hispanos tenían la prevalencia más alta (1,06/1.000) en el grupo de menor edad. En el grupo de 10-19 años, los negros (3,22/1.000) y los blancos no hispanos (3,18/1.000) aparecían con las cifras más altas, seguidos por los hispanos (2,18/1.000)¹⁰. En la población adulta, los datos procedentes del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002 estimaban una prevalencia del 15,3%¹¹.

La prevalencia de la DM tipo 2 en España está en torno al 6,5% en la población entre 30 y 65 años, si bien puede variar entre el 6 y el 12% en función de los distintos estudios, poblaciones y métodos utilizados para el diagnóstico. La Encuesta Nacional de Salud muestra que, en el periodo 1993-2003, la prevalencia de DM declarada por los encuestados había aumentado del 4,1 al 5,9%, alcanzando en el rango de edad entre 65 y 74 años el 16,7%, y en los mayores de 75 años el 19,3%^{12,13}.

En el estudio Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke, realizado sobre una población birracial (afroamericanos y blancos), los pacientes con ictus eran diabéticos en un 36% de los afroamericanos y en un 30% de los blancos⁵. Los pacientes diabéticos con ictus eran más jóvenes que los no diabéticos. Así, en la población blanca el RR era de 5,3 para el grupo de edad de 45-54 años, de 4,7 para el grupo de 55-64 años y de 2,2 para el de 65-74 años. En el modelo de regresión logística se observaba que la fracción atribuible en la población para la DM era del 5,2% en caucásicos y del 5,6% en afroamericanos. Este valor era similar al encontrado en un estudio sobre población caucásica en Rochester (Minnesota), donde se determinó un 5% de fracción atribuible para la DM. Para el factor hipertensión, la fracción poblacional atribuible era del 16,2 y el 9,8%. Y en la combinación de hipertensión-DM, los valores observados eran del 20-21%¹⁴.

Varios estudios transversales han presentado estimaciones brutas de la prevalencia de las complicaciones macrovasculares en España^{12,15-19}. En estos estudios se ha observado una amplia gama de valores de prevalencia de la enfermedad vascular (5,6-24,5%). Las estimaciones correspondientes a la enfermedad coronaria han oscilado entre el 10,5 y el 19,8%, y las del ictus entre el 3,3 y el 11,8%. Evidentemente, las tasas de prevalencia varían en función de las diferentes metodologías utilizadas y las distintas características clínicas de la población, como por ejemplo el tiempo de evolución de la enfermedad. Arteagoitia et al.¹² estudiaron a 2.920 pacientes diabéticos del País Vasco utilizando una red de consultas médicas centinela durante el año 2000. Observaron una prevalencia de macroangiopatía del 21,6% en casos de diabetes de nueva aparición (12,4% de enfermedad coronaria [EC], 9,8% de ictus y 14,1% de enfermedad vascular periférica), y de un 33% en casos de DM ya conocida (7% de EC, 4% de ictus y 14% de enfermedad arterial periférica). Estos autores pusieron de manifiesto que la enfermedad macrovascular era más probable en los varones que en las mujeres (*odds ratio* [OR] para la DM incidente: 2,3; intervalo de confianza [IC]: 1,2-4,6; OR para la DM prevalente: 1,5; IC del 95%: 1,5-2,1).

Mortalidad

En los individuos con DM, las enfermedades circulatorias constituyen una de las principales causas de mortalidad. Así, en España, la patología vascular es la responsable de la mortalidad de la mitad de los individuos con DM tipo 2^{20,21}; incluso existe algún estudio que eleva este porcentaje hasta un 75-80%²². Si se analiza de forma aislada la mortalidad relacionada con la DM, encontramos que en 2005, en nuestro país, la DM era globalmente la séptima causa de muerte y ocupaba el lugar 8.º-9.º en los varones y el

puesto 5.º-6.º en las mujeres^{23,24}. Estas estimaciones son muy similares también a las de países como Estados Unidos, donde la DM fue la sexta causa de muerte²⁵. Según el Instituto Nacional de Estadística de España, la cardiopatía isquémica fue la causa de 90,98 muertes y la ECV de 80,23 muertes por 100.000 habitantes/año, en comparación con una tasa de mortalidad específica para la DM de 23,3 muertes por 100.000 habitantes/año^{23,24}.

La fracción atribuible poblacional es la proporción en que se reduciría la tasa de incidencia de una enfermedad en una población si se eliminara la exposición a un determinado factor de riesgo. Banegas et al.²⁶ sugirieron que la fracción poblacional atribuible para la DM era de aproximadamente el 8,3% para la enfermedad coronaria y del 3,7% para la ECV. Estos autores estimaron que un 2% de la mortalidad coronaria y un 1,6% de la mortalidad cerebrovascular eran atribuibles a la DM en los varones, mientras que hasta un 10,4 y un 3,9%, respectivamente, lo eran en las mujeres.

Aunque la mortalidad por enfermedad coronaria ha ido disminuyendo en los varones con diabetes durante las tres últimas décadas, parece que en las mujeres, en cambio, está aumentando²⁷. En España, los datos disponibles sugieren la existencia de un patrón similar. Sin embargo, aunque la prevalencia de la DM es ligeramente superior en los varones, las mujeres españolas tienden a tener un peor control de sus factores de riesgo que los varones²⁸. Además, las mujeres tienen peor pronóstico una vez afectadas por las enfermedades cardiovasculares²⁹. Según un estudio llevado a cabo en Andalucía, la tasa de mortalidad sin ajustar fue mayor en las mujeres que en los varones, sobre todo cuando avanzó la edad de las cohortes³⁰. Estos resultados son comparables a los descritos en otros países²⁰.

Epidemiología analítica

Influencia de la diabetes en los subtipos de ictus

Según los estudios epidemiológicos, la DM tiene influencia sobre el modelo de ECV. Los tipos de infarto cerebral más frecuentes son los de origen aterotrombótico y lacunar. En el infarto lacunar, la DM aparece como un factor de riesgo que tiene unas connotaciones clínicas especiales. Así, se ha observado que la DM, junto con la hipertensión, son los factores que más contribuyen a una mayor extensión de la ECV subcortical. El patrón radiológico de infartos lacunares múltiples es más frecuente en los pacientes con DM^{31,32}. De acuerdo con estas observaciones, puede considerarse que el paciente diabético con signos de macroangiopatía desarrolla una afectación cerebrovascular más extensa. Los estudios de cohortes diseñados para evaluar la presencia de lesiones isquémicas subcorticales (hiperintensidades de sustancia blanca en la resonancia magnética) observaron que la DM era un factor pronóstico de su aparición y que también estaba relacionado con su progresión³³.

Una gran parte de los estudios epidemiológicos han encontrado que, a diferencia del ictus isquémico, la relación de la DM tipo 2 con el ictus hemorrágico no es tan evidente³⁴⁻³⁷. En el Rochester Minnesota Study³⁸ la DM tipo 2 no aparecía como un factor de riesgo para ictus hemorrágico. En el Honolulu Heart Study y el

Framingham Stroke Study, la incidencia de ictus hemorrágico en los pacientes con diagnóstico de DM era similar a la de la población general^{39,40}. En este último estudio se constató una relación entre la DM y el ictus hemorrágico cuando se analizaba separadamente la población masculina. En un reciente metaanálisis (102 estudios) diseñado para evaluar la relación de la DM con los diferentes tipos de enfermedad vascular, la asociación entre el ictus hemorrágico y la DM ha sido confirmada claramente⁴¹.

Diferencias de sexo, edad y distribución geográfica

La DM incrementa el riesgo de ictus en los pacientes adultos jóvenes y principalmente en la población femenina. Este peculiar comportamiento de la DM como factor de riesgo se ha observado en una gran parte de los estudios epidemiológicos. Así, en un estudio que evaluó una amplia cohorte que incluía a 41.799 individuos con DM y a 202.733 controles, se observó un riesgo elevado de ictus en las personas más jóvenes, particularmente en las mujeres⁴². La tasa absoluta de ictus fue de 11,91 por 1.000 personas/año en los casos con diabetes y 5,55 por 1.000 personas/año en el grupo control. El RR para ictus en el grupo de edad de 35-54 años fue de 4,66 en hombres y 8,18 en mujeres. Estos valores disminuían con la edad. Otros factores de riesgo clave para ictus en pacientes con DM tipo 2 según este estudio fueron la duración de la DM, el tabaquismo, la obesidad, la fibrilación auricular y la hipertensión.

El DAI Study⁴³ detectó unos valores similares en el riesgo para ictus en hombres y mujeres con diabetes durante un seguimiento de 4 años (5,5 frente a 6,3 ictus por 1.000 personas/año). En ambos sexos la edad fue un importante factor de riesgo para ictus. En los hombres, la HbA_{1c} y el tabaco eran los factores adicionales más importantes, a diferencia de las mujeres, donde el riesgo de ictus se relacionaba con las complicaciones microvasculares. En el grupo de individuos con historia ya conocida de enfermedad vascular, los antecedentes de ictus previo y el uso de fármacos (insulina o antidiabéticos orales) eran los factores relacionados con la aparición de ictus, mientras que en mujeres lo eran el ictus previo, los niveles de colesterol HDL y las complicaciones microvasculares. Estas observaciones llaman la atención acerca de la necesidad de un control más estricto en la detección y el tratamiento de la diabetes en la población juvenil, sobre todo en la femenina.

Diferentes estudios epidemiológicos han ido proporcionándonos datos acerca de un comportamiento epidemiológico asimétrico en cuanto a la distribución geográfica del ictus en una determinada región o país. En las últimas décadas, numerosos estudios en Estados Unidos han investigado las causas de las tasas de mortalidad elevadas por ictus en el sureste del país. Esta área se conoce desde hace décadas como el «cinturón del ictus» (*stroke belt*)^{44,45}. La elevada prevalencia de DM en algunos de los estados del «cinturón» podría explicar estas variaciones regionales⁴⁶. En España se ha comprobado que también existe un patrón de variación geográfica en las tasas de mortalidad por ictus. Durante los últimos años, la distribución de la mortalidad debida a ECV por comunidades autónomas muestra que las tasas de mortalidad

Tabla 1. Perfil de la enfermedad cerebrovascular en el paciente con diabetes

	Diabetes	No diabetes
Isquémica:hemorrágica	10:1	5:1
Riesgo en edad <55 años	Mayor	Menor
RR varón/mujer	Mujer >varón	Varón >mujer
Infarto lacunar	Más frecuente	Menos frecuente
Infartos silentes	Más frecuentes	Menos frecuente
Progresión a lesiones isquémicas subcorticales	Más frecuente	Menos frecuente
Ataque isquémico transitorio	Mayor riesgo de recurrencia	Menor riesgo de recurrencia
Pronóstico	Evolución menos favorable en la fase aguda Mayor riesgo de recurrencia	

por ECV más altas, tanto en hombres como en mujeres, se observaron en la zona sur y en el levante, especialmente en Andalucía y Murcia. Los registros estadísticos de Andalucía presentan tasas de mortalidad por ictus un 50% superiores a las de otras comunidades. Esta comunidad presenta también las tasas más altas de enfermedades crónicas (hipertensión, DM y enfermedad coronaria) y de factores de riesgo (sobrepeso, obesidad y tabaquismo), y peores datos socioeconómicos (educación e ingresos)⁴⁷. En los estudios epidemiológicos transversales realizados en España para evaluar la prevalencia de la DM se ha detectado un gradiente norte-sur, con valores del 6% en regiones como Asturias y Cataluña, y hasta del 13% en Andalucía.

Diabetes y enfermedad carotídea

En un estudio prospectivo se observó que la estenosis carotídea superior al 50% se detectaba en el 8,2% de los pacientes con diabetes, comparado con el 0,7% de otros pacientes con ictus pero no diabéticos⁴⁸. Los pacientes con DM tipo 2 a los que se les detecta un soplo carotídeo tienen seis veces más riesgo de presentar un ictus que el grupo de pacientes diabéticos sin soplo⁴⁹.

En la población diabética se han observado algunos datos relacionados con una afectación aterosclerótica peculiar. Se han identificado marcadores clínicos vinculados a un mayor riesgo vascular en pacientes diabéticos, como el índice cintura-cadera y el nivel de insulina circulante, que se han asociado positivamente a aterosclerosis carotídea medida por el espesor media-íntima ultrasonográfico⁵⁰. En el Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) se estableció que el antecedente de diabetes y el nivel de glucemia basal se asociaban de forma independiente a un incremento en el grosor íntima-media, lo que indica que la hiperglucemia crónica o sus anomalías metabólicas asociadas se relacionan con el desarrollo de patología vascular aterosclerótica⁵¹. Las lesiones ateroscleróticas carotídeas en pacientes diabéticos pue-

den tener más riesgo que en el paciente no diabético. En los estudios con resonancia de alta resolución, la DM se comportaba como un factor pronóstico para el desarrollo de placas vulnerables, independientemente del grado de estenosis⁵². Por otra parte, existen observaciones que indican un mayor riesgo de complicaciones en las placas ateroscleróticas de los pacientes diabéticos durante intervenciones de recanalización carotídea, como la angioplastia o la endarterectomía⁵³⁻⁵⁵.

Diabetes y ateromatosis intracraneal

Los estudios que han investigado la relación de los factores de riesgo con la aterosclerosis de los grandes vasos intracraneales han permitido conocer que la diabetes de forma aislada, o la DM incluida dentro de esa constelación de factores que constituyen el síndrome metabólico, tiene un importante papel en el desarrollo de lesiones vasculares intracraneales. En un estudio basado en datos de autopsias se observó que la DM era un importante factor de riesgo para aterosclerosis intracraneal⁵⁶.

En los estudios clínicos la DM también se vincula a la aterogénesis intracraneal. En el estudio de Bae et al.⁵⁷ aparece como un factor pronóstico de aterosclerosis intracraneal asintomática de mayor rango que la hipertensión arterial. Y esta observación también se confirma en estudios con individuos sintomáticos⁵⁸. En pacientes europeos del Mediterráneo, la DM tipo 2 se asocia a una mayor extensión de lesiones ateromatosas intracraneales; así, los pacientes diabéticos presentan un mayor número de estenosis intracraneales que los no diabéticos⁵⁹. El síndrome metabólico, como conjunto de factores de riesgo, puede considerarse el principal factor pronóstico de aterosclerosis intracraneal. La asociación de esta entidad a la aterosclerosis intracraneal es más potente que la extracraneal⁶⁰.

Pronóstico

El antecedente de DM se ha relacionado con el pronóstico en los pacientes que presentan un ictus. Los pacientes diabéticos tienen una mayor predisposición a presentar complicaciones intrahospitalarias tras un infarto cerebral agudo, como infección urinaria, recurrencia de ictus o ictus progresivo, factores que se relacionan con un peor pronóstico^{61,62}. Por otra parte, tienen con mayor frecuencia hiperglucemia >155 mg/dL en las primeras horas del infarto cerebral, lo que puede influir en su evolución⁶¹.

En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) los niveles de hiperglucemia crónica, monitorizados según las cifras de HbA_{1c}, aparecían en el análisis multivariante como un factor de riesgo relacionado con la mortalidad del ictus. La OR para ictus mortal era 1,37 por un 1% de incremento en la HbA_{1c}. Junto con la hiperglucemia, otros factores asociados a la mortalidad eran el sexo, la presión arterial sistólica, las cifras de leucocitos y la recurrencia⁶³. En este estudio pudo demostrarse que una estrategia terapéutica dirigida a un control glucémico estricto con antidiabéticos orales o insulina podría influir en el pronóstico de pacientes con DM tipo 2.

Los pacientes con DM también aparecen como una población muy vulnerable una vez que han presentado un primer episodio

Consideraciones prácticas

- La incidencia de ictus en pacientes con diabetes tipo 2 es de dos a cuatro veces superior a la del resto de la población general. El incremento es mayor en la población femenina y en adultos jóvenes.
- La diabetes tiene influencia sobre el modelo de enfermedad cerebro-cardiovascular. Junto con la hipertensión, es el factor que más contribuye a la mayor extensión de la ECV subcortical, siendo más frecuente el patrón radiológico de infartos lacunares múltiples.
- Una gran parte de los estudios epidemiológicos han constatado que, a diferencia de lo que sucede con el ictus isquémico, la relación de la DM tipo 2 con el ictus hemorrágico no es tan evidente pero está claramente confirmada.

cerebrovascular. Así, su riesgo de recurrencia se incrementa hasta 12 veces y, por tanto, es dos veces superior al del paciente no diabético que ha sufrido un ictus^{62,64}. El paciente diabético con un accidente isquémico transitorio (AIT) también tiene un riesgo más elevado de recurrencia durante la primera semana⁶⁵. Uno de los factores implicados en el pronóstico del ictus recurrente es la eficacia terapéutica de los fármacos disponibles para la fase aguda en el paciente con diabetes. La resistencia al ácido acetilsalicílico es más frecuente en la población diabética⁶⁶, y en la trombolisis sistémica la DM es un factor que incrementa el riesgo de sangrado^{67,68}.

Conclusiones

En resumen, los pacientes diabéticos presentan un perfil de riesgo cerebrovascular elevado, con una mayor vulnerabilidad en los adultos jóvenes. La epidemiología indica que deben intensificarse las actividades preventivas en la población diabética con el objetivo de reducir la incidencia, la prevalencia y la tasa de mortalidad de sus complicaciones cerebrovasculares. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Javier Tejada García ha recibido financiación por participar en ensayos clínicos y asistir a congresos de su especialidad. Laura Redondo Robles declara la ausencia de conflictos de intereses.

Bibliografía

1. The Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297:2716-24.
2. Nettleton JA, Steffen LM, Ni H, Liu K, Jacobs DR. Dietary patterns and risk of incident type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2008;31:1777-82.
3. Lausanne JB. European Stroke Initiative (EUSI), European Stroke Council (ESC), European Neurological Society (ENS), European Federation of Neurological Societies (EFNS). Stroke prevention by the practitioner. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15 Suppl 2:1-69.
4. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006;113:2943-6.
5. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005;28:355-9.
6. Janghorbani M, Hu FB, Willet WC, Tricia YL, Manson JE, Logroscino G, et al. The Nurses' Health Study. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes. *Diabetes Care*. 2007;30:1730-5.
7. Rius-Riu F, Salinas Vert I, Lucas-Martín A, Romero-González R, Sanmarí-Sala A. A prospective study of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. 6.3 years of follow-up. *J Diabetes Complications*. 2003;17:235-42.
8. Jimeno-Mollet J, Molist-Brunet N, Franch-Nadal J, Serrano-Borraz V, Serrano Barragán L, García-Giménez R. Variability in the calculation of coronary risk in type-2 diabetes mellitus. *Aten Primaria*. 2005;35:30-6.
9. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S14-21.
10. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006;118:1510-8.
11. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the US. *Diabetes Care*. 2006;29:2415-9.
12. Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodríguez JL, Fernández I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetologia*. 2003;46:899-909.
13. Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Av Diabetol*. 2005;21 Suppl 1:7-10.
14. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke: the Willis lecture. *Stroke*. 1997;28:1840-4.
15. Arroyo J, Badía X, De la Calle H, Díez J, Esmatjes E, Fernández I, et al. Grupo pro-Star. Management of type 2 diabetic patients in primary care in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:166-72.
16. De la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J, Goday A. Evaluation on the compliance of the metabolic control aims in outpatients with type 2 diabetes mellitus in Spain. The TranSTAR study. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:446-50.
17. Esmatjes E, Castell C, Franch J, Puigoriol E, Hernández R. Acetylsalicylic acid consumption in patients with diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:96-8.
18. Lahoz-Rallo B, Blanco-González M, Casas-Ciria I, Marín-Andrade JA, Méndez-Segovia JC, Moratalla-Rodríguez G, et al. Cardiovascular disease risk in subjects with type 2 diabetes mellitus in a population in southern Spain. *Diab Res Clin Pract*. 2007;76:436-44.
19. Zorrilla-Torras B, Cantero-Real JL, Martínez-Cortés M. Study of non-insulin-dependent diabetes mellitus in primary care in the community of Madrid using the network of sentinel physicians. *Aten Primaria*. 1997;20:543-8.
20. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S14-21.
21. Esmatjes E, Vidal J. Heart pathology of extracardiac origin. XI. Cardiac repercussions of diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:661-70.
22. Goday A, Delgado E, Díaz-Cardorniga FJ, de Pablos P, Vázquez JA, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr*. 2002;49:113-26.
23. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2004. Resultados básicos. Estadísticas del movimiento natural de la población. Available on: <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>
24. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2005 (datos provisionales). Resultados básicos. Estadísticas del movimiento natural de la población. Available on: <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>
25. Hoyert DL, Heron MP, Murphy SL, Kung HC. Deaths: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep*. 2006;54:1-120.
26. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Villar F, Herruzo R. Mortality attributable to cardiovascular risk factors in Spain. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57 Suppl 1:S18-21.
27. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999;281:1291-7.
28. Conthe P, Lobos-Bejarano JM, González-Juanatey JR, Gil-Núñez A, Pajuelo-Fernández FJ, Novials-Sardà A. Different approach in high-cardiovascular-risk women, compared to men: a multidisciplinary study-Spain. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:451-5.

29. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiology of cardiovascular disease in women. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:264-74.
30. Ruiz-Ramos M, Fernández-Fernández I, Hermosín-Bono T, Viciano-Fernández F. Trends in mortality due to diabetes mellitus. Andalusia, 1975-1994. *Rev Clin Esp.* 1998;198:496-501.
31. Mast H, Thompson JL, Lee SH, Mohr JP, Sacco RL. Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke.* 1995;26:30-3.
32. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:702-6.
33. Vermeer SE, William T, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6:611-9.
34. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1994;25:1977-84.
35. Knekt P, Reunanen A, Aho K, Heliovaara M, Rissanen A, Aromaa A, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiol.* 1991;44:933-9.
36. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, et al. European BIOMED Study of Stroke Care Group. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke.* 2003;34:688-94.
37. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Peltonen M, Qiao Q, Antikainen R, et al. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke.* 2005;36:2538-43.
38. Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg BS, Schoenberg DG, Pritchard DA, Lilienfeld AM, et al. Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol.* 1987;22:319-27.
39. Rodríguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke.* 2002;33:230-6.
40. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. *Stroke.* 1994;25:40-3.
41. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22.
42. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, et al. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. *Diabetologia.* 2006;49:2859-65.
43. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, et al. DAI Study Group. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke.* 2007;38:1154-60.
44. Howard G. Why do we have a stroke belt in the southeastern United States? A review of unlikely and uninvestigated potential causes. *Am J Med Sci.* 1999;317:160-7.
45. Perry HM, Roccella EJ. Conference report on stroke mortality in the southeastern United States. *Hypertension.* 1998;31:1206-15.
46. Voeks JH, McClure LA, Go RC, Prineas RJ, Cushman M, Kissela BM, et al. Regional differences in diabetes as a possible contributor to the geographic disparity in stroke mortality. The reasons for geographic and racial differences in stroke study. *Stroke.* 2008;39:1675-80.
47. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estadísticas y publicaciones. Available on: <http://www.ine.es/daco/daco42/daco4211/epapro0209.pdf> [Acceded 2 November 2009].
48. Parving HH. Diabetic hypertensive patients. Is this a group in need of particular care and attention? *Diabetes Care.* 1999;22 Suppl 2:B76-9.
49. Gillett M, Davis WA, Jackson D, Bruce DG, Davis TM. Prospective evaluation of carotid bruit as a predictor of first stroke in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Stroke.* 2003;34:2145-1.
50. 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.
51. Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke.* 1997;28:999-1005.
52. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2293-300.
53. Ahari A, Bergqvist D, Troëng T, Elfström J, Hedberg B, Ljungström K, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for early outcome after carotid endarterectomy: a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;18:122-6.
54. Kuhan G, Gardiner ED, Abidia AF, Chetter IC, Renwick PM, Johnson BF, et al. Risk modelling study for carotid endarterectomy. *Br J Surg.* 2001;88:1590-4.
55. Poppert H, Wolf O, Theiss W, Heider P, Holweck R, Roettinger M, et al. MRI lesions after invasive therapy of carotid artery stenosis: a risk-modeling analysis. *Neurol Res.* 2006;28:563-7.
56. Leung SY, Ng THK, Yuen ST, Laufer JJ, Ho FC. Pattern of cerebral atherosclerosis in Hong Kong Chinese. Severity in intracranial and extracranial vessels. *Stroke.* 1993;24:779-86.
57. Bae HJ, Lee J, Park JM, Kwon O, Koo JS, Kim BK, Pandey DK. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24:355-60.
58. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 1995;26:14-20.
59. Arenillas JF, Molina CA, Chacón P, Rovira A, Montaner J, Coscojuela P, et al. High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology.* 2004;63:27-32.
60. Park JK, Kwon HM, Roh JK. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14:379-86.
61. Ortega-Casarrubios MA, Fuentes B, San José B, Martínez P, Díez-Tejedor E. Influence of previous diagnosis of diabetes mellitus in the stroke severity and in-hospital outcome in acute cerebral infarction. *Neurologia.* 2007;22:426-33.
62. Sander D, Sander K, Poppert H. Review: Stroke in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2008;8:222-9.
63. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care.* 2004;27:201-7.
64. Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract.* 2006;60:48-56.
65. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huyh MN, Gilles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet.* 2007;369:283-92.
66. Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2005;42:99-103.
67. Kent DM, Harry PS, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W. The Stroke-Thrombolytic predictive Instrument. A predictive instrument for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2006;37:2957-62.
68. Wahlgren N, Ahmed N, Ericsson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, for the SITS-MOST Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. *Stroke.* 2008;39:3316-22.