

## CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

**Abordaje de los mecanismos de comorbilidad en Diabetes Mellitus Tipo 2****Approach to mechanisms of comorbidity in Type 2 Diabetes Mellitus**Li Xueqing<sup>I</sup>, Kou Shunchao<sup>II</sup>, Miguel Ángel Blanco Aspiazú<sup>III</sup>

<sup>I</sup>Médico General. Máster en Aterosclerosis y sus factores de riesgo. Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH). La Habana, Cuba. [sergioli2016@gmail.com](mailto:sergioli2016@gmail.com)

<sup>II</sup>Médico general. Máster en Aterosclerosis y sus factores de riesgo. Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH). La Habana, Cuba. [shunchao2016@gmail.com](mailto:shunchao2016@gmail.com)

<sup>III</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Máster en Educación Médica. Profesor Titular. Policlínico Docente "Ramón González Coro". La Habana, Cuba. [aspiazu@infomed.sld.cu](mailto:aspiazu@infomed.sld.cu)

**Cómo citar este artículo:**

Li X, Kou S, Blanco Aspiazú MÁ. Abordaje de los mecanismos de comorbilidad en Diabetes Mellitus Tipo 2. Rev haban cienc méd [revista en Internet]. 2017 [citado 2017 Dic 20];16(6):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2003>

**Recibido: 10 de abril de 2017.****Aprobado: 30 de octubre de 2017.****RESUMEN**

**Introducción:** A nivel mundial se estima que para 2030 existirá una prevalencia de 366 millones de personas con diabetes. En Cuba, la prevalencia de diabéticos es de 56.7 x 1 000 habitantes. El análisis de las implicaciones reales de la diabetes no se limita a su presencia aislada pues se trata de una entidad con frecuente asociación a otros problemas de salud.

**Objetivo:** Abordar los mecanismos que subyacen en la comorbilidad del paciente con Diabetes Mellitus Tipo 2.

**Material y Métodos:** Se realizó una revisión de fuentes bibliográficas que fueron localizadas mediante el motor de búsqueda Google

Académico, biblioteca de los autores y la base de datos Scielo de la Biblioteca Virtual de Salud.

**Desarrollo:** La comorbilidad y la Diabetes mellitus 2 se incrementan con la edad. Los mecanismos subyacentes pueden tener base patogénica o no. Su estudio es importante por los efectos en el proceso diagnóstico, el autocuidado y el éxito del tratamiento. De ahí que los documentos normativos deben tener en cuenta este fenómeno. Para su investigación se cuentan con instrumentos que pueden ser específicos o generales.

**Conclusiones:** La comorbilidad es un fenómeno clínico frecuente en el paciente diabético y debe

considerarse al ser esta una enfermedad sistémica.

### ABSTRACT

**Introduction:** It is estimated that there will be a prevalence of 366 million people suffering from diabetes worldwide by the year 2030. In Cuba, the prevalence of diabetic population is 56.7 per 1 000 inhabitants. The analysis of the real implications of diabetes is not limited to its existence alone, since it is an entity which is frequently associated with other health problems.

**Objective:** To approach the mechanisms that underlie the comorbidity of a patient with Type 2 Diabetes Mellitus.

**Material and methods:** A bibliographic review was carried out using Google Scholar search engine, authors' libraries, and SciELO database from the Virtual Health Library.

### INTRODUCCIÓN

El aumento del sedentarismo y la obesidad en una población mundial que envejece ha condicionado el aumento de incidencia y prevalencia de la Diabetes mellitus Tipo 2 a nivel mundial,<sup>1</sup> que llegó en 2015 a un estimado de 415 millones de casos y probabilidades de incremento a 642 millones para el 2040.<sup>2</sup> En Cuba se estima que la prevalencia de Diabetes mellitus fue de 56,7 x1 000 habitantes, la tasa por sexo es de 67,0 x1 000 en el femenino y 46,3 x 1000 en el masculino en 2015.<sup>3</sup>

Es una enfermedad con un largo período subclínico<sup>4</sup> y su debut no es siempre evidente para médicos y pacientes, lo que hace que exista un grupo no despreciable de pacientes sin diagnóstico.

**Palabras claves:** Diabetes mellitus, comorbilidad, investigación, pluripatología, escalas, fisiopatología.

**Development:** Comorbidity and Type 2 Diabetes mellitus increase with age. The underlying mechanisms may have either a pathogenic basis or not. Their study is important because of the effects in the diagnostic process, the self-care, and the success of the treatment. Hence, the normative documents should consider this phenomenon. The instruments to do research on this topic can be both specific or general.

**Conclusions:** Comorbidity is a frequent clinical phenomenon to be considered in the diabetic patient because diabetes is a systemic disease.

**Keywords:** Diabetes mellitus, comorbidity, research, pluripathology, scale, physiopathology.

Otro elemento que destaca su valor como problema de salud es que su incidencia y prevalencia se incrementan con la edad. En Cuba, de 2,2 millones de personas de 60 años y más en 2015, se estima que se arribará a 3,6 millones en 2035.<sup>5</sup>

El hecho de ser diabético conduce a discapacidad muy frecuente<sup>6</sup> y a que el enfermo requiera utilizar varios fármacos, aplicar medidas de autocuidado de piel y boca, control de su alimentación, actividad física, monitoreo por sí mismo y múltiples consultas médicas. Sin embargo, el análisis de las implicaciones reales de la diabetes no se limita a su presencia aislada, pues se trata de una entidad con frecuente asociación a otros problemas de salud que en

ocasiones requieren tanta o más atención por parte del paciente, el médico y la

**OBJETIVO**

Por todas estas razones, los autores se han planteado como objetivo abordar los

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión de fuentes bibliográficas que fueron localizadas mediante el motor de búsqueda Google Académico usando los descriptores: comorbidity, pluripathology AND diabetes en inglés y comorbilidad, pluripatología AND diabetes. Además, se utilizaron artículos de la biblioteca de los autores y la base de datos SciELO de la Biblioteca Virtual de Salud.

Las fuentes en idioma inglés y español fueron revisadas y se seleccionaron aquellas que los

**DESARROLLO**

Comorbilidad es presencia de diferentes enfermedades que acompañan a modo de satélite a una enfermedad protagonista,<sup>7</sup> aguda o crónica, que es el objeto principal de atención. La Diabetes mellitus 2 como enfermedad crónica será considerada protagonista en este caso, con vistas a un mejor abordaje como objeto de investigación.

El primer elemento que caracteriza la comorbilidad y la Diabetes mellitus 2, es que

familia, que la propia diabetes.

mecanismos que subyacen en la comorbilidad del paciente con Diabetes Mellitus Tipo 2.

autores consideraron necesarias para cumplir los objetivos. Se refleja en el texto la descripción e interpretación de la información obtenida de las fuentes. Se prefirieron aquellas de los últimos 5 años y otras que aportaban información original y merecían aparecer como referencias de este artículo.

Las limitaciones de esta revisión se derivan del alcance a artículos originales y otros sin libre acceso.

ambas se incrementan con la edad.<sup>8</sup> Por ello cualquier análisis debe considerar la edad como variable a controlar.

Por su parte, pluripatología se refiere solo a la asociación de enfermedades crónicas, pero de diferentes categorías predefinidas. (Cuadro).<sup>9</sup>

Definición funcional de paciente pluripatológico: aquel que presenta enfermedades crónicas definidas en 2 ó más de las siguientes categorías clínicas:<sup>9</sup>

**Cuadro.** Categorías clínicas de pluripatología

<b>Categoría A</b>
A.1. Insuficiencia cardíaca que en situación de estabilidad clínica haya estado en grado II de la NYHA * (síntomas con actividad física habitual).
A.2. Cardiopatía isquémica
<b>Categoría B</b>
B.1. Vasculitis y enfermedades autoinmunes sistémicas

B.2. Enfermedad renal crónica definida por elevación de creatinina (> 1,4 mg/dl en varones, > 1,3 mg/dl en mujeres) o proteinuria, \*\* mantenidos durante 3 meses.

### **Categoría C**

C.1. Enfermedad respiratoria crónica que en situación de estabilidad clínica haya estado con: disnea grado II de la MRC \*\*\* (disnea a paso habitual en llano), o FEV1 < 65%, o SaO2 ≤ 90%

### **Categoría D**

D.1. Enfermedad inflamatoria crónica intestinal

D.2. Hepatopatía crónica con datos de insuficiencia hepatocelular \*\*\*\* o hipertensión portal. \*\*\*\*\*

### **Categoría E**

E.1. Ataque cerebrovascular

E.2. Enfermedad neurológica con déficit motor permanente que provoque una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel < 60).

E.3. Enfermedad neurológica con deterioro cognitivo permanente, al menos moderado (Pfeiffer con 5 ó más errores).

### **Categoría F**

F.1. Arteriopatía periférica sintomática

F.2. *Diabetes mellitus* con retinopatía proliferativa o neuropatía sintomática.

### **Categoría G**

G.1. Anemia crónica por pérdidas digestivas o hemopatía adquirida no subsidiaria de tratamiento curativo que presente hemoglobina < 10 mg/dl en 2 determinaciones separadas entre sí más de 3 meses.

G.2. Neoplasia sólida o hematológica activa no subsidiaria de tratamiento con intención curativa.

### **Categoría H**

H.1. Enfermedad osteoarticular crónica que provoque por sí misma una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel < 60).

\* Ligera limitación de la actividad física. La actividad física habitual le produce disnea, angina, cansancio o palpitaciones.

\*\* Índice albúmina/creatinina > 300 mg/g, microalbuminuria > 3 mg/dl en muestra de orina o albúmina > 300 mg/día en orina de 24 h o > 200  $\mu$ g/min.

\*\*\* Incapacidad de mantener el paso de otra persona de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.

\*\*\*\* INR >1,7, albúmina <3,5 g/dl, bilirrubina >2 mg/dl.

\*\*\*\*\* Definida por la presencia de datos clínicos, analíticos, ecográficos o endoscópicos.

La pluripatología es un término que según Bernabeu-Wittel y colaboradores está asociado al anciano frágil, con polifarmacia, usuarios frecuentes del sistema sanitario y con múltiples ingresos hospitalarios.<sup>7</sup> Nótese además que esta

visión de la pluripatología tiene en cuenta estadios muy evidentes en el plano diagnóstico y que la Diabetes mellitus aparece en la misma categoría que la arteriopatía periférica sintomática.

### *¿Cuáles son los mecanismos de la comorbilidad en el diabético?*

Se han distinguido tres mecanismos a tener en cuenta para explicar la comorbilidad: sesgada, coincidente y dependiente:

La comorbilidad sesgada es una asociación falsa, que resulta de factores que afectan la frecuencia real de las asociaciones, por ejemplo, el sesgo de Berkson que consiste en la sobrerrepresentación de asociaciones debido a que mientras más enfermedades tiene una persona más probabilidades tiene de buscar atención médica y ser incluido como muestra en investigaciones. 10 Para investigar la comorbilidad del paciente diabético, este sesgo puede vencerse realizando pesquisas activas de los enfermos en la comunidad, de manera que es inevitable en los hospitales. De ahí que en una investigación de base hospitalaria acerca de la comorbilidad paciente del diabético es necesario ajustar las conclusiones a ese sesgo.

La comorbilidad por coincidencia, también denominada aleatoria o independiente, es la que resulta de asociaciones sin explicaciones patogénicas, en las que la frecuencia de la asociación es producto de las prevalencias de cada enfermedad. Por tanto, al ser la Diabetes mellitus 2 una entidad con prevalencia incrementada en la medida que la edad avanza, este mecanismo será inevitable y por tanto hace que la edad sea otra variable a controlar y junto a ella el tiempo de diagnóstico de la diabetes.<sup>10</sup>

En este tipo de mecanismo de asociación no hay comunidad en el plano etiopatogénico, pero sí existen relaciones patogénicas que impactan en las decisiones terapéuticas, particularmente cuando existe polifarmacia.<sup>11-13</sup>

La comorbilidad dependiente o asociativa, no aleatoria, o por conglomerado, es la que tiene como base las relaciones etiopatogénicas entre las entidades. Los dos ejemplos claros de comorbilidades dependientes para el diabético son: el síndrome metabólico y las complicaciones crónicas,<sup>14</sup> sean mediadas por la lesión vascular o por alteraciones propias de fenómenos bioquímicos como la glucosilación no enzimática de moléculas.

La comorbilidad no aleatoria o dependiente del paciente diabético puede tener dos modelos explicativos:<sup>10</sup> El modelo de susceptibilidad general a enfermar y el modelo de morbilidad mediada. Cualquiera de los dos modelos se puede manifestar en un mismo paciente e implican la interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales. Definir cuál de los dos modelos prima es difícil en algunos casos.

El modelo de susceptibilidad general para enfermar supone que existe un terreno fértil constituido por factores genéticos, epigenéticos y ambientales comunes para sufrir varias enfermedades. Esta interacción existe sin dudas en la Diabetes mellitus.<sup>15-18</sup>

El modelo de morbilidad mediada supone que la Diabetes mellitus condiciona la aparición de otras entidades. Evidencias claras de este modelo son las entidades que resultan complicaciones crónicas de la diabetes, todas prevenibles,<sup>19,20</sup> las microvasculares y las macrovasculares.<sup>21</sup>

Algunas investigaciones sobre comorbilidad y Diabetes mellitus muestran la complejidad del tema y la necesidad de precisiones conceptuales.

Kerr y colaboradores mediante un diseño

observacional transversal de 1901 diabéticos y utilizando pruebas multivariadas para ver la asociación de características de la comorbilidad como la severidad, número y tipo, con el autocuidado y la prioridad que el paciente le daba a su diabetes, constataron que 40% de los encuestados tenían al menos una comorbilidad microvascular, 79% una comorbilidad macrovascular y 61% una de las que denominaron no relacionada con la diabetes.<sup>22</sup> Demostraron que mientras más comorbilidades menos se priorizaban la diabetes y peor era su autocuidado. De las comorbilidades individuales, la presencia de insuficiencia cardiaca fue la que más se asoció a menor autocuidado y prioridad de la diabetes. En opinión de los autores esta es una investigación importante en este campo publicada en 2007, que ofrece una clasificación sencilla, aunque imprecisa de las complicaciones de la Diabetes mellitus, pues las neuropatías diabéticas son un grupo heterogéneo de entidades y en el campo de la asociación de Diabetes mellitus con neumopatías, artritis y cáncer hay también variantes y situaciones imprecisas todavía. Estos autores consideraron microvasculares la nefropatía, neuropatía y retinopatía diabéticas. Consideraron macrovasculares las evidencias de enfermedad aterosclerótica a cualquier nivel, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca. Y como condiciones no relacionadas con la Diabetes mellitus plantean neumopatías en general, cáncer y artritis. Esta es una clasificación que, aunque tiene imprecisiones, fue operativa.

#### *¿Por qué es importante abordar la comorbilidad del diabético?*

En esta enfermedad la influencia de la comorbilidad en su manejo se ha reconocido en

algunos aspectos.

Las comorbilidades del paciente diabético afectan el curso y pronóstico de la enfermedad.<sup>22</sup> La hipoglucemia es más frecuente en la medida que se incrementa la edad y las comorbilidades del diabético.<sup>23,24</sup> De hecho es la causa de que los niveles de glucemia exigidos como objetivo del tratamiento sean superiores en estos enfermos y se convierte así en obstáculo para el control glucémico estricto.<sup>25</sup>

Son numerosas las investigaciones sobre las comorbilidades en el diabético, pero dirigidas a aspectos específicos como componentes del síndrome metabólico, la depresión y las complicaciones.<sup>26-28</sup>

La comorbilidad afecta la capacidad de autocuidado del paciente y su calidad de vida. En la medida que el enfermo tiene más comorbilidades se hace más dependiente<sup>28</sup> y la depresión se suma a una decreciente participación social.<sup>29</sup>

Las guías de práctica clínica y los documentos que protocolizan la atención en los hospitales deben ajustarse a las especificidades que impone la presencia de comorbilidad.

Existen varias escalas de comorbilidad que tienen en cuenta la Diabetes mellitus 2.

El Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) fue introducido en 1987, cuenta con 19 aspectos, cada uno con un puntaje calculado a partir de su influencia en el riesgo ajustado de mortalidad al año, el cual se estableció según el modelo de riesgo proporcional de COX.<sup>30</sup> En investigaciones centradas en la Diabetes mellitus ha sido utilizado para predecir hospitalizaciones y reacciones adversas a fármacos entre otros aspectos.<sup>31</sup> En opinión de los autores, para

investigaciones sobre Diabetes mellitus, el ICC tiene la ventaja de que considera entidades que se le suelen asociar por mecanismos diferentes. El Índice de Enfermedades Coexistentes (IEC)<sup>32</sup> se creó para reflejar las razones del cambio del estado de salud entre el ingreso y el egreso del paciente. Consta de dos subescalas, la de Severidad de la Enfermedad Individual (SEI) y la de Severidad Funcional (SF). La SEI evalúa 14 sistemas corporales, 5 cardiovascular, 2 vasculares y 7 no vasculares, en una escala de 0 (no enfermedad) a 4 (en peligro inminente para la vida). Se selecciona el sistema corporal de mayor puntaje. La subescala de SF evalúa las limitaciones funcionales en 12 dominios en una escala de 0 (no afectación) a 2 (afectación severa). Se utiliza el dominio funcional de mayor afectación. Luego se utilizan reglas de agrupación predeterminadas para combinar el SEI y el SF para obtener un puntaje entre 0 y 3. Atendiendo a que la Diabetes mellitus es una enfermedad sistémica, este índice puede en teoría ser de utilidad al investigar la comorbilidad del paciente diabético.

Los autores opinamos que en la investigación de la comorbilidad del paciente diabético se debe controlar la variable edad y utilizar índices que la tengan en cuenta. También deben considerarse la presencia de complicaciones crónicas, el deterioro funcional y la polifarmacia. Es necesario también realizar pesquisa de asociaciones en período subclínico con vistas a incrementar la sensibilidad de las escalas de comorbilidad.

Los autores creemos que existe una contradicción entre el enfoque de las guías de prácticas clínicas y la complejidad de la práctica clínica; asimismo entre la aceptación de los

ensayos clínicos aleatorizados como parte de los mayores niveles de evidencia clínica, según la Medicina Basada en la Evidencia y la individualidad de los enfermos con Diabetes mellitus que suelen tener gran comorbilidad. Bernabeu-Wittel y colaboradores realizan recomendaciones sobre cómo reflejar la comorbilidad en las Guías de Práctica Clínica.<sup>7</sup> Estos autores evaluaron si las guías consideraban la comorbilidad y constataron que el enfoque es muy limitado. Por ello recomiendan que:

- En cuanto al “Alcance y objetivos de la Guía de Práctica Clínica” se deben especificar las implicaciones en relación con la comorbilidad, aunque no existan trabajos de calidad que les aseguren altos niveles de evidencia científica. Otra opción es que se elaboren Guías de Práctica Clínica sobre comorbilidades específicas.
- Sobre las preguntas clínicas e importancia de los desenlaces de interés, proponen considerar preguntas sobre la efectividad de diferentes modelos organizativos de la atención al paciente con comorbilidad.
- Al definir las intervenciones disponibles y evaluar la literatura recomiendan las intervenciones relacionadas con el autocuidado, los cuidadores y el entorno, así como las implicaciones de la polifarmacia.
- Recomiendan individualizar las decisiones en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes como una de las vías para evitar la polifarmacia y sus consecuencias. Realizar el balance riesgo– beneficio/carga de la enfermedad.
- Las recomendaciones deben ser formuladas de forma estructurada y considerando la

población con comorbilidad.

- Finalmente, respecto a la publicación, difusión, implementación y monitoreo de la GPC recomiendan su disponibilidad en los escenarios donde se atienden esos enfermos

### CONCLUSIONES

La comorbilidad es un fenómeno clínico frecuente en el paciente diabético y debe tenerse en cuenta al ser esta una enfermedad sistémica. La medición de la comorbilidad debe

y para el monitoreo en particular manifiestan que los indicadores de uso de las GPC deben ponderarse ante pacientes con comorbilidad, pues implican siempre ajustes inevitables.<sup>7</sup>

abordar la presencia subclínica, la severidad, la polifarmacia y las entidades que en teoría tienen fundamentos patogénicos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4 · 4 million participants. *Lancet* [Internet]. 2016 (Consultado 2017 Mar 20); 387: 1513-30.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. 2015. [Consultado 2016 Oct 6]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/>
3. Anuario estadístico de salud 2015. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. 2016 (Consultado 2016 Oct 8); p. 98.
4. Lima L. Subclinical Diabetes. *An. Acad. Bras. Ciênc.* [Internet]. 2017 [Consultado 2017 June 23]; 89 (Suppl 1): 591-614. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-37652017000200591&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652017000200591&lng=en).
5. Oficina Nacional de Estadística e Información (ONEI). Proyecciones de la Población de Cuba 2015-2050. Principales Resultados. [Internet] [Consultado 2017 Abril 5]. Disponible en: <http://www.onei.cu/proyecciones%20de%20la%20poblacion%202015%202050.htm>
6. GBD 2015. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 310 diseases and injuries 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* [Internet]. 2016 (Consultado 2017 Mar 20); 388:1545-602.
7. Bernabeu-Wittel M, Alonso-Coello P, Rico-Blázquez M, Rotaeche del Campo R, Sánchez Gómez S, Casariego Vales E. Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología Atención Primaria. *Revista Clínica Española* [Internet]. 2014 (Consultado 2017 Mar 20); 46(7): 385-92. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256514002008>
8. Blanco Aspiazu MA, Shunchao K, Xueqing L. La comorbilidad y su valor para el médico generalista en Medicina Interna. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2017 [Consultado 2017 Feb 12];16(1). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1475>
9. Ollero Baturone M, Álvarez M, Baron-Franco B, Bernabeu-Wittel M, Codina A, Fernández-

Moyano A. Atención al paciente pluripatológico. Proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2da edición. 2007. [consultado 2013 Nov 18]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/procesos/docs/pluri.pdf>

10. Batstra L, Bos E, Neeleman J. Quantifying psychiatric comorbidity—lessons from chronic disease epidemiology. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* [Internet]. 2002 [consultado 2013 Nov 18]; 37(3): 105-11. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs001270200001?LI=true>

11. García Orihuela M, Suárez Martínez R, Sánchez Momblanc ME. Comorbilidad, estado funcional y terapéutica farmacológica en pacientes geriátricos. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2012 [consultado 2017 Ene 24]; 28(4): 649-657. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252012000400008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400008&lng=es)

12. Barnett K, Mercer S, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* [Internet]. 2012 (consultado 2017 Mar 20); 380:37-43. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612602402>

13. DosS L, Roberts EO, Corp N, Kadam UT. Multi-drug therapy in chronic condition multimorbidity: a systematic review. *Family Practice* [Internet]. 2014 (consultado 2016 oct 6); 31(6): 654-63. Disponible en: <https://academic.oup.com/fampra/article/31/6/654/592278>

14. WHO [Internet]. Non-communicable diseases country profile 2014. July, 2014. [consultado 2016 Oct 6]. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2014/en/>

15. Grarup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetología* [Internet]. 2014 (consultado 2017 Mar 20); 57:1528-41. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-014-3270-4>

16. Jenkinson CP, Goring HH, Arya R, Blangero J, Duggirala R, DeFronzo RA. Transcriptomics in type 2 diabetes: Bridging the gap between genotype and phenotype. *Genom Data* [Internet]. 2015 (consultado 2017 Mar 14); 8:25-36. Disponible en: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213596015301021](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213596015301021)

17. Leong A, Porneala B, Dupuis J, Florez JC, Meigs JB. Type 2 diabetes genetic predisposition, obesity, all-cause mortality risk in the US: a multiethnic analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 (consultado 2017 Ene 26); 39: 539-46. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/39/4/539.short>

18. Oram RA, Patel K, Hill A. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 (consultado 2017 Ene 26); 39: 337-44. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/39/3/337.short>

19. Diabetes Prevention Program Research

- Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015 (consultado 2017 Mar 14); 3: 866-75. Disponible en: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858715002910](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858715002910)
20. Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, et al. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 (consultado 2017 Mar 14); 37:2622-31. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/9/2622.short>
21. Fox CS, Golden SH, Anderson C. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 (consultado 2017 Oct 14); 38: 1777-803. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/132/8/691.short>
22. Kerr EA, Heisler M, Krein SL, Kabeto M, Langa KM, Weir D, et al. Beyond Comorbidity Counts: How Do Comorbidity Type and Severity Influence Diabetes Patients' Treatment Priorities and Self-Management? *J Gen Intern Med* [Internet]. 2007 (consultado 2017 Mar 14); 22(12):1600-40. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-007-0313-2>
23. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2011 (consultado 2016 Nov 18); 10:430-9.
24. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* [Internet]. 2013 (consultado 2016 Nov 18); 347: f4533.
25. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetología* [Internet]. 2015 (consultado 2017 Mar 21); 58: 429-42.
26. Elwen FR, Huskinson A, Clapham L. An observational study of patient characteristics and mortality following hypoglycemia in the community. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2015 (consultado 2017 Mar 8); 3: e000094.
27. Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2012 (consultado 2016 Nov 18); 36(1):658-676. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763411001837>
28. Du Y, Heidemann C, Gößwald A, Schmich P, Scheidt-Nave C. Prevalence and comorbidity of diabetes mellitus among non-institutionalized older adults in Germany - results of the national telephone health interview survey 'German Health Update (GEDA)'2009. *BMC Public Health* [Internet]. 2013; 13:166. Disponible en:

<https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-166>

29. Beverly EA, Smaldone A. Diabetes self-care and the older adult. West J Nurs Res [Internet]. 2014 (consultado 2017 Mar 18); 36: 1272-98. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0193945914521696>

30. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. J Clin Epidemiol [Internet]. 1992 (consultado 2017 Ene 23); 45: 613-19. Disponible en: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/0895435692901338](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0895435692901338)

31. Magnan EM, Palta M, Johnson H, Bartels CM, Schumacher JR, Smith MA. The impact of a

patient's concordant and discordant chronic conditions on diabetes care quality measures. J Diabetes Complications [Internet]. 2015 (consultado 2016 Nov 18); 29: 288-94. Disponible en: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872714002967](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872714002967)

32. Claydon-Platt K, Manias E, Dunning T. Medication-related problems occurring in people with diabetes during an admission to an adult teaching hospital: A retrospective cohort study. Diabetes research and clinical practice [Internet]. 2012 (consultado 2016 Nov 18); 97(2): 223-30. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882271200099X>