

Tendencias en la hospitalización de complicaciones neurológicas de diabetes mellitus en el área de Palencia en el periodo 1993-2017

Trends in hospitalization for neurological complications of diabetes mellitus in Palencia between 1993 and 2017

Gonzalo Magdaleno Marcos¹ , **José I. Martín Serradilla²** ,
Jesús María de Andrés de Llano³ , **Irene Andrés Alberola⁴** ,
Francisco Emilio Per Contreras⁵ , **María Eirín Feijoo⁶** ,
Carmen Fernández Morado⁷ 

1. Atención Familiar y Comunitaria (UDM de AFyC) de Vigo. Centro de Salud de Porriño. Servicio Gallego de Salud (SERGAS). Vigo. España. 2. Unidad de Diagnóstico Rápido. Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL). Palencia. España. 3. Unidad de Investigación. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL). Palencia. España. 4. Atención Familiar y Comunitaria de Palencia. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL). Palencia. España. 5. Atención Familiar y Comunitaria (UDM de AFyC) de Vigo. Centro de Salud de Teis. Servicio Gallego de Salud (SERGAS). Vigo. España. 6. Atención Familiar y Comunitaria (UDM de AFyC) de Vigo. Centro de Salud de Sardoma. Servicio Gallego de Salud (SERGAS). Vigo. España. 7. Servicio de Medicina Interna A Coruña. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Servicio Gallego de Salud (SERGAS). A Coruña. España.

Corresponding author

Gonzalo Magdaleno Marcos
E-mail: gmagdmar@gmail.com

Received: 26 - X - 2022
Accepted: 28 - XI - 2022

doi: 10.3306/AJHS.2023.38.02.95

Resumen

Introducción: Se analiza el comportamiento de los ingresos hospitalarios en el área de salud de Palencia en el periodo 1993-2017 de pacientes con complicaciones neurológicas (CN) de Diabetes Mellitus (DM), basándose en la información registrada en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).

Material y métodos: Estudio de asociación cruzada de las altas hospitalarias del Complejo Asistencial Universitario de Palencia entre 1993-2017, a partir del CMBD, con los diagnósticos de DM y las subcategorías de DM con manifestaciones neurológicas. Análisis descriptivo general, bivalente, multivalente y análisis de regresión lineal de Joinpoint para comprobar cambios de tendencia.

Resultados: El CMBD consistió en 410218 registros; 48225 (11,8%) incluían los códigos 249.xx y 250.xx (CIE-9), y 969 (2%) presentaban CN. La hospitalización de pacientes con DM creció anualmente un 9,4 entre 1993-2008, un punto de ruptura en 2008, y se redujo anualmente el -0,3 entre 2008-2017. La hospitalización de pacientes con CN de DM creció anualmente un 3,4 entre 1993-2014, un punto de ruptura en 2014, y se redujo anualmente un -23,9 entre 2014-2017.

Conclusiones: El CMBD aporta información valiosa y extrapolable a la del conjunto de la población. Los modelos de regresión logística de joinpoint permiten cuantificar tendencias, comprobar cambios en las mismas, planificar recursos para atender demandas futuras de salud, y evaluar efectos de actividades preventivas. La publicación entre 2004 y 2008 de distintas guías de práctica clínica puede explicar la posterior reducción en las hospitalizaciones de pacientes diabéticos. Sin embargo, existe una infraestimación en las CN de DM en el CMBD.

Palabras clave: Diabetes mellitus; Neuropatía diabética; Ingreso hospitalario; Sistemas de información médicas

Abstract

Introduction: Trends of hospital admissions in the health area of Palencia in the period 1993-2017 of patients with neurological complications (NC) of Diabetes Mellitus (DM) is analyzed, based on the information recorded in the Minimum Basic Data Set (MBDS).

Methods: Cross-association study of hospital discharges from the Palencia University Assistance Complex between 1993-2017, based on the MBDS, with the diagnoses of DM and the subcategories of DM with neurological manifestations. General descriptive, bivariate, multivariate analysis and joinpoint regression analysis to check trend changes.

Results: The MBDS consisted of 410218 records; 48225 (11.8%) included the codes 249.xx and 250.xx (CIE-9), and 969 (2%) had NC. Hospitalization of patients with DM grew annually by 9.4 between 1993-2008, with a breaking point in 2008, and decreased annually by -0.3 between 2008-2017. Hospitalization of patients with NC of DM grew by 3.4 annually between 1993-2014, with a break point in 2014, and decreased annually by -23.9 between 2014-2017.

Conclusions: The MBDS provides valuable information that can be extrapolated to that of the population as a whole. Joinpoint logistic regression models make it possible to quantify trends, check changes in them, plan resources to meet future health demands, and evaluate the effects of preventive activities. The publication between 2004 and 2008 of different clinical practice guidelines may explain the subsequent reduction in hospitalizations of diabetic patients. However, there is an underestimation in the NC of DM in the MBDS.

Key words: Diabetes mellitus; Diabetic neuropathy; Hospitalization; Health information systems.

Introducción

En 2017 se estimaba que el número de diabéticos en el rango de edad de 18 a 99 años en el mundo ascendía a 451 millones (el 8,4% de la población mundial mayor de 18 años), y que en 2045 la cifra alcanzaría los 693 millones (el 9,9% de la población)¹. La diabetes mellitus (DM) no sólo supone una importante causa de hospitalización, sino que condiciona una mortalidad hospitalaria 3,4 veces superior a la de pacientes no diabéticos². Además, la presencia de DM es uno de los principales factores que influyen en una tasa de reingresos y unos costes de hospitalización más elevados³. Dichos costes se incrementan significativamente en presencia de complicaciones crónicas de DM, que llegan a ocasionar en torno al 30% del gasto hospitalario de los pacientes diabéticos⁴. De todas ellas, las complicaciones neurológicas (CN) prevalecen en aproximadamente el 8% de los pacientes en el momento del diagnóstico de la DM, pero pueden alcanzar hasta el 50% trascurridos varios años^{5,6}.

No obstante, a pesar de estas previsiones desfavorables, en los últimos años se advierte un cambio de tendencia en algunos países, con una reducción en el porcentaje de pacientes ingresados con angiopatía diabética y en la mortalidad por enfermedad cardiovascular entre la población con DM^{3,7}. Sin embargo, son escasos los estudios en nuestro entorno que analicen la evolución de los ingresos hospitalarios de pacientes diabéticos con otro tipo de complicaciones, y su estudio puede ser importante para predecir la evolución natural de la enfermedad y los efectos que las distintas medidas realizadas ocasionan en la frecuentación, el gasto y la mortalidad².

Las bases de datos administrativas, como la de altas hospitalarias, han demostrado su utilidad en la obtención de información de procesos de alta prevalencia a lo largo del tiempo a falta de registros específicos⁸. El objetivo del presente estudio es el de, basándose en la información registrada en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), analizar el comportamiento de los ingresos hospitalarios en el área de salud de Palencia en el periodo 1993-2017 de pacientes con CN de DM, determinar cambios de tendencias y evaluar así el impacto de las intervenciones preventivas y terapéuticas aplicadas en los últimos años.

Material y métodos

Diseño y variables

Estudio de asociación cruzada de las altas hospitalarias del Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA) entre los años 1993 y 2017, a partir del CMBD, que incluyeron, según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión, modificación clínica (CIE-9-MC) desde 1993 hasta 2015, y según la CIE-10 los años

2016 y 2017, los siguientes diagnósticos, principales o secundarios, al alta (entre paréntesis, los códigos correspondientes a CIE-9):

- Diabetes mellitus secundaria (249.xx)
- Diabetes mellitus (250.xx)

Posteriormente se seleccionaron las subcategorías 249.6 (DM secundaria con manifestaciones neurológicas) y 250.6 (DM con manifestaciones neurológicas). Y se asociaron los códigos de la neuropatía diabética específica:

- Neuropatía autonómica periférica en trastornos clasificados bajo otros conceptos (337.1)
- Mononeuritis de miembro superior y mononeuritis múltiple (354)
- Mononeuritis de miembro inferior y sitio no especificado (355)
- Polineuropatía en diabetes (357.2)
- Síndromes miasténicos en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos (358.1)
- Trastornos funcionales del estómago. Gastroparesia (536.3)
- Artropatía asociada con trastornos neurológicos (713.5)

Se incluyeron en el estudio variables como la fecha de nacimiento (edad en años), fecha de ingreso y fecha de alta (estancia en días), sexo, año, ámbito de residencia (Rural/Urbano), tipo de ingreso (Urgente/Programado) y tipo de alta (Domicilio/Traslado/Éxito). Finalmente se registraron las comorbilidades más relevantes, de acuerdo a los siguientes códigos: Enfermedades infecciosas y parasitarias (001-139), neoplasias (140-239), enfermedad cardíaca (390-429), enfermedad cerebrovascular (430-438), enfermedades de las arterias, arteriolas y capilares (440-449), enfermedades de venas y linfáticos, y otras enfermedades del aparato circulatorio (451-459) y enfermedad renal (580-589)

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo general de todas las variables demográficas y clínicas recogidas en el CMBD, considerando como nivel de confianza el 95%. Posteriormente se realizó un análisis bivariante entre los dos subgrupos (DM con CN y DM sin CN) utilizando tablas de contingencia y test de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, t de Student para comparar dos grupos de variables continuas con distribución normal, y test de Mann-Whitney en caso de distribución no normal. Un análisis multivariante de regresión logística binaria por pasos evaluó la asociación de la CN con el resto de variables de interés. Para el cálculo de las tasas de hospitalización por habitantes se emplearon los datos poblacionales de la provincia de Palencia procedentes del Instituto Nacional de Estadística.

Y finalmente, para comprobar los cambios de tendencia del número de hospitalizaciones por 100.000 habitantes se utilizó el análisis de regresión lineal de Joinpoint, que comprueba la existencia de cambios estadísticamente significativos en el tiempo, detectando puntos de inflexión (o joinpoints). En cada segmento articulado por un joinpoint se calculó un porcentaje anual de cambio en la tendencia mediante modelos lineales generalizados, asumiendo una distribución de Poisson y mostrando su nivel de significación estadística asociado, con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideraron diferencias estadísticamente significativas los valores de $p < 0,05$. Se utilizó el software de acceso libre del Programa de Investigación y Vigilancia del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

El diseño ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del CAUPA.

Resultados

El CAUPA representa la totalidad de la atención especializada pública del Área de Salud de Palencia, coincidente con la provincia del mismo nombre más algunos municipios de la provincia de Burgos, y que en 2017 contaba con 163390 tarjetas sanitarias individuales. Desde 1993 hasta 2017 el CMBD de altas hospitalarias del CAUPA consistió en 410218 registros, de los que 48225 (11,8%) incluían los códigos 249.xx y 250.xx y fueron seleccionados para el presente estudio. En la **tabla I** se describen sus características generales y las diferencias entre los pacientes con CN y sin CN. El análisis multivariante que se muestra en la **tabla II** detalla estas diferencias. La **tabla III** muestra las frecuencias de los distintos subgrupos de las CN. Los servicios responsables del alta de estos pacientes fueron principalmente: Medicina Interna (35%), Cardiología (12%), Cirugía general (11%), Traumatología (7%) y Neumología (6%).

En el análisis de tendencias de la tasa de hospitalización de pacientes con DM en el CAUPA ajustada por edad (**Figura 1**), se observó una evolución ascendente desde 1993 hasta 2008 con un porcentaje anual de cambio de 9,4 (IC al 95%: 11,1 a 12,6; $p < 0,01$), un punto de ruptura en el año 2008 ($p < 0,05$), y posteriormente un porcentaje anual de cambio decreciente en el periodo 2008-2017 de -0,3 (IC al 95%: -2,4 a 1,8; $p = 0,7$).

Respecto a la tasa de hospitalización de pacientes con CN asociada a DM (**Figura 2**), el porcentaje anual de cambio en el periodo 1993-2014 fue ascendente de 3,4 (IC al 95%: 1 a 5,8; $p < 0,01$), evidenciándose un punto de ruptura en el año 2014 ($p < 0,05$), y posteriormente un porcentaje anual de cambio decreciente en el periodo 2014-2017 de -23,9 (IC al 95%: -45,4 a 6,1; $p = 0,1$).

Tabla I: Características generales de las altas hospitalarias de pacientes con DM en el Área de Salud de Palencia entre 1993 y 2017.

	Total	Con CN	Sin CN	p
Número de casos	48225	969 (2%)	47256 (98%)	
Edad (años)*	73,6±13,1	72,3±12	73,6±13	0,002
Sexo				
H	51,60%	528 (54,5%)	24364 (51,6%)	0,07
M	48,40%	441 (45,5%)	22892 (48,4%)	
Ámbito geográfico				
Urbano	53%	499 (51,5%)	25041 (53%)	0,3
Rural	47%	470 (48,5%)	22170 (47%)	
Tipo de ingreso				
Urgente	83,8%	865 (89,3%)	39561 (83,7%)	<0,001
Programado	16,20%	104 (10,7%)	7725 (16,3%)	
Tipo de alta				
Domicilio	87,8%	846 (87,3%)	41518 (87,9%)	0,03
Traslado	2,50%	21 (2,2%)	1178 (2,5%)	0,8
Alta voluntaria	0,20%	8 (0,8%)	108 (0,2%)	
Éxitus	9,40%	94 (9,4%)	4452 (9,4%)	
Días de ingreso**	9±10	9,4±8,6	9±10	0,2
Tipo de DM				
Tipo 1	4,10%	68 (7%)	1888 (4%)	<0,001
Tipo 2	95,9%	901 (93%)	45368 (96%)	
Infección	9,80%	80 (13%)	33 (9,4%)	0,09
Neoplasia	17%	60 (9,7%)	33 (9,4%)	0,86
Afectación cardiaca	76,20%	521 (84,4%)	268 (76,1%)	0,002
Afectación cerebrovascular	12%	106 (17,2%)	48 (13,6%)	0,14
Afectación vasos arteriales	8,40%	119 (19,3%)	78 (22,2%)	0,29
Afectación vasos venosos	5,60%	31 (5%)	15 (4,3%)	0,59
Enfermedad renal	17,90%	283 (45,9%)	86 (24,4%)	<0,001

*Media ± desviación estándar. **Mediana ± rango intercuartil

Tabla II: Análisis multivariante. Diferencias entre los casos de DM con CN y sin CN.

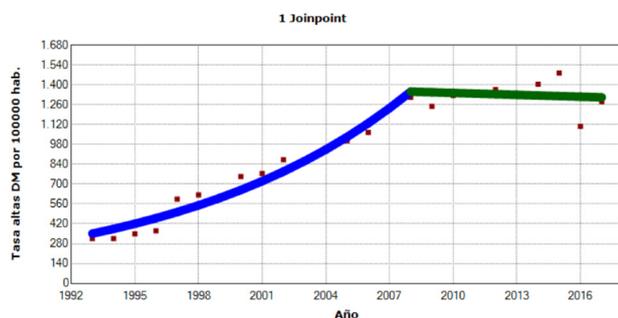
	p	OR cruda (IC al 95%)	p	OR ajustada (IC al 95%)
Edad en años	0,002	0,993 (0,988 a 0,997)	<0,001	0,989 (0,983 a 0,995)
Mujer vs varón	0,071	0,889 (0,782 a 1,010)	0,12	0,9 (0,79 a 1,03)
Ámbito rural vs urbano	0,340	1,064 (0,937 a 1,208)	0,197	1,09 (0,96 a 1,24)
Ingreso programado vs urgente	<0,001	0,615 (0,501 a 0,755)	0,05	0,81 (0,65 a 1,0)
Estancia en días	0,231	1,003 (0,998 a 1,009)	0,52	1,002 (0,996 a 1,008)
DM tipo 2 vs tipo 1	<0,001	0,55 (0,4 a 0,71)	0,85	0,97 (0,72 a 1,32)
Infección vs no infección	0,045	1,225 (1,005 a 1,494)	0,35	1,1 (0,9 a 1,36)
Neoplasia vs no neoplasia	<0,001	0,514 (0,415 a 0,638)	<0,001	0,6 (0,49 a 0,75)
Alteración cardiaca vs no alteración	<0,001	1,375 (1,168 a 1,619)	0,87	1,03 (0,74 a 1,4)
Alteración cerebrovascular vs no alteración	<0,001	1,400 (1,176 a 1,666)	0,059	1,2 (0,993 a 1,44)
Alteración de la circulación arterial vs no alteración	<0,001	2,882 (2,456 a 3,382)	<0,001	2,01 (1,8 a 2,5)
Alteración de la circulación venosa vs no alteración	0,225	0,831 (0,617 a 1,121)	0,18	0,81 (0,6 a 1,1)
Alteración renal vs no alteración	<0,001	2,903 (2,545 a 3,313)	<0,001	1,97 (1,7 a 2,28)

Variable dependiente: CN.

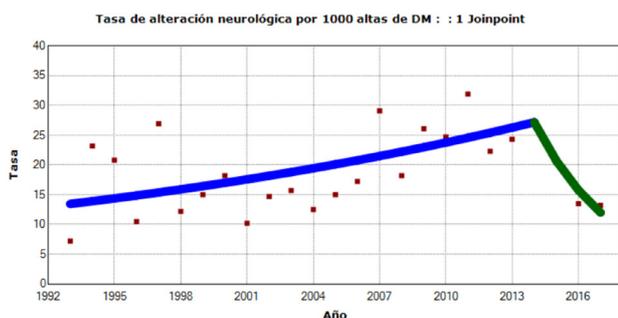
Variables independientes: Edad en años, sexo (mujer vs varón), ámbito geográfico (rural vs urbano), tipo de ingreso (programado vs urgente), estancia en días, tipo de diabetes (tipo 2 vs tipo 1), infección (si vs no), neoplasia (si vs no), alteración cardiaca (si vs no), alteración cerebrovascular (si vs no), alteración circulación arterial (si vs no), alteración circulación venosa (si vs no), alteración renal (si vs no).

Tabla III: Frecuencias de los distintos subgrupos de las CN.

	Número de casos	Porcentaje sobre el total de casos con CN	Porcentaje sobre el total de casos de DM
Neuropatía autonómica periférica	157	16,2%	0,3%
Mononeuritis miembro superior y múltiple	90	9,2%	0,2%
Mononeuritis miembro inferior y NEOM	44	4,5%	0,1%
Polineuropatía en DM	617	63,6%	1,3%
Síndromes miasténicos	3	0,3%	0%
Gastroparesia	53	5,4%	0,1%
Artropatía	5	0,5%	0%
TOTAL	969		

Figura 1: Análisis de Joingroup. Tasas de hospitalización de pacientes con diabetes mellitus en el CAUPA ajustadas por edad.

Punto de ruptura en el año 2008 ($p < 0,05$). Porcentaje anual de cambio en el periodo 1993-2008: 9,4 (IC al 95%: 11,1 a 12,6; $p < 0,01$). Porcentaje anual de cambio en el periodo 2008-2017: -0,3 (IC al 95%: -2,4 a 1,8; $p = 0,7$).

Figura 2: Análisis de Joingroup. Tasas de hospitalización de pacientes con alteración neurológica asociada a diabetes mellitus por cada 1000 pacientes ingresados con diabetes mellitus en el CAUPA.

Punto de ruptura en el año 2014 ($p < 0,05$). Porcentaje anual de cambio en el periodo 1993-2014: 3,4 (IC al 95%: 1 a 5,8; $p < 0,01$). Porcentaje anual de cambio en el periodo 2014-2017: -23,9 (IC al 95%: -45,4 a 6,1; $p = 0,1$).

Discusión

Destacamos la metodología empleada en el estudio por un doble motivo. Por una parte, el CMBD como fuente de información en el análisis de tendencias ha sido escasamente utilizado. El conocimiento sobre la prevalencia actual de CN de DM en la población general es limitada, ya que existen pocos estudios epidemiológicos comunitarios, y la mayoría de las observaciones se realizan sobre poblaciones seleccionadas⁹. En un

entorno como el Área de Salud de Palencia, con un único complejo hospitalario público, y a falta de estudios específicos, el CMBD aporta información valiosa y extrapolable a la del conjunto de la población. Por otra, el uso de los modelos de regresión logística de joinpoint permite cuantificar tendencias y comprobar cambios en las mismas a lo largo del tiempo. De este modo podemos planificar los recursos necesarios en un futuro para atender una demanda de salud, e incluso evaluar efectos de actividades preventivas sobre un grupo poblacional¹⁰. Estos modelos han comenzado a utilizarse ya en el análisis de distintas patologías (neoplasias, enfermedades cerebrovasculares) con el objetivo de identificar políticas de salud locales potencialmente útiles^{11,12}.

En el presente estudio, más del 11% de los registros totales incluían los códigos 249.xx y 250.xx, con una tendencia al aumento de las tasas de hospitalización de pacientes con DM hasta el año 2008. A partir de entonces se comprueba un descenso en las mismas. Evidencias previas demuestran una reducción de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares tanto en población general como en población con DM en los últimos años, relacionándose este hecho con un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular y con la mejora de las intervenciones en las fases agudas de la enfermedad cardiovascular³. Dichas intervenciones, aplicadas en el ámbito de atención primaria, podrían contribuir no sólo a reducir la mortalidad, sino también las hospitalizaciones. En este caso debemos destacar la publicación entre los años 2004 y 2008 de las guías de práctica clínica de la American Diabetes Association, el National Institute for Clinical Excellence y el Ministerio de Sanidad y Consumo, y sus sucesivas actualizaciones, que si bien no fueron las primeras, sí fueron las de mayor impacto y difusión¹³⁻¹⁸. Coincidente en el tiempo, en el año 2008 comenzó a funcionar la Unidad de Diagnóstico Rápido del CAUPA, que pudo contribuir a la reducción de los ingresos.

Los datos difieren en lo referente a las CN. Se considera que entre el 5 y el 8% de los pacientes en el momento del diagnóstico de DM ya tienen polineuropatía, y que además es la complicación que más se incrementa a partir de ese momento, pudiendo afectar al 50% de los pacientes con DM a largo plazo^{5,6}. Esto contrasta con los registros del CMBD. Una explicación es que hasta en un 50% de los casos la neuropatía es asintomática, no se detecta clínicamente y por tanto no se registra^{19,20}. Otra hace referencia a un problema descrito con anterioridad: la infraestimación de la comorbilidad crónica en el CMBD. Este sesgo se produce tanto por ausencia de información suficiente en los informes de alta hospitalaria, como por una inadecuada correlación entre la DM y la CN, lo que conduce a una codificación de la complicación como entidad aislada, es decir como enfermedad neurológica y no como CN de DM^{21,22}. Sin embargo, y a pesar de este sesgo, se comprueba un punto de ruptura en la tendencia en el año 2014, con

una significativa reducción en la tasa de hospitalizaciones de pacientes con CN de DM desde entonces. Este dato concuerda con la reducción de las complicaciones vasculares de DM que se observa desde hace años en determinadas poblaciones⁷. Todo apunta a un cambio de tendencia favorecido por la implementación de las Guías de Práctica Clínica en los últimos años, con un control más intenso de los pacientes con DM en todas las fases de su enfermedad.

Como limitaciones del estudio destacamos que los datos se obtuvieron retrospectivamente de un registro administrativo prolongado en el tiempo; si bien la codificación no ha sufrido cambios a lo largo de los años,

las prácticas de codificación individuales sí han podido diferir ligeramente entre los médicos y codificadores. Otra limitación es la infraestimación de las CN de DM anteriormente descrita, que puede ser aún mayor con el registro según la CIE-10 que con la CIE-9.

Conflicto de intereses: ninguno.

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Bibliografía

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Apr;138:271-281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
2. Carrera-Lasfuentes P, Abad JM, Aguilar-Palacio I, Rabanaque MJ. Comorbilidad como predictor de utilización de servicios sanitarios y mortalidad en pacientes con diabetes [Comorbidity as a predictor of health services utilization and mortality in patients with diabetes]. *Gac Sanit.* 2015 Jan-Feb;29(1):10-4. doi: 10.1016/j.gaceta.2014.07.008. Epub 2014 Sep 5. PMID: 25200482.
3. Zapatero-Gaviria A, Gómez-Huelgas R, Canora-Lebrato J, Ena-Muñoz J, Romero-Sánchez M, Mendez-Bailón M, et al. Analysis of hospitalizations by cardiovascular disease in the population with diabetes in Spain. *Rev Clin Esp (Barc).* 2019 Apr;219(3):124-129. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2018.09.012.
4. Lopez-de-Andres A, Carrasco-Garrido P, Esteban-Hernandez J, Gil-de-Miguel A, Jiménez-García R. Characteristics and hospitalization costs of patients with diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jul;89(1):e2-4. doi: 10.1016/j.diabres.2010.03.026. PMID: 20435367.
5. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology.* 2013;98(4):267-80. doi: 10.1159/000358728. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24458095.
6. Martin S, Schramm W, Schneider B, Neeser K, Weber C, Ludwig V, et al. Epidemiology of complications and total treatment costs from diagnosis of Type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007 Sep;115(8):495-501. doi: 10.1055/s-2007-981470.
7. Olm M, Kühnl A, Knipter E, Salvermoser M, Eckstein HH, Zimmermann A. Operative Versorgung von Diabetikern mit vaskulären Komplikationen : Sekundärdatenanalyse der DRG-Statistik von 2005 bis 2014 in Deutschland [Operative treatment of diabetics with vascular complications : Secondary data analysis of diagnosis-related groups statistics from 2005 to 2014 in Germany]. *Chirurg.* 2018 Jul;89(7):545-551. doi: 10.1007/s00104-018-0628-z. PMID: 29589075.
8. López-Messa JB, Andrés-de Llano JM, López-Fernández L, García-Cruces J, García-Crespo J, Prieto González M. Evolución de las tasas de hospitalización y mortalidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares agudas en Castilla y León, 2001-2015 [Trends in Hospitalization and Mortality Rates Due to Acute Cardiovascular Disease in Castile and León, 2001 to 2015]. *Rev Esp Cardiol.* 2018 Feb;71(2):95-104. doi: 10.1016/j.rec.2017.04.033. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28774633.
9. Thomas PK. Diabetic peripheral neuropathies: their cost to patient and society and the value of knowledge of risk factors for development of interventions. *Eur Neurol.* 1999;41 Suppl 1:35-43. doi: 10.1159/000052078. PMID: 10023127.
10. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK. Estimating average annual per cent change in trend analysis. *Stat Med.* 2009 Dec 20;28(29):3670-82. doi: 10.1002/sim.3733. PMID: 19856324; PMCID: PMC2843083.
11. Cayuela L, Rodríguez S, Giráldez Gallego Á, Cayuela A. Regional Differences in Colorectal Cancer Mortality Trends, Spain (1980-2018). *Rev Esp Enferm Dig.* 2020 Dec 2. doi: 10.17235/reed.2020.7183/2020. Epub ahead of print. PMID: 33261500.
12. Cayuela A, Cayuela L, Ortega Belmonte MJ, Rodríguez-Domínguez S, Escudero-Martínez I, González A. ¿Ha dejado de disminuir la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en España? [Has stroke mortality stopped declining in Spain?] *Neurologia.* 2019 Nov 25;S0213-4853(19)30106-9. doi: 10.1016/j.nrl.2019.06.001. Epub ahead of print. PMID: 31780318.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28 Suppl 1:S4-S36. PMID: 15618112.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care.* 2007 Jan;30 Suppl 1:S4-S41. doi: 10.2337/dc07-S004. PMID: 17192377.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31 Suppl 1:S12-54. doi: 10.2337/dc08-S012. PMID: 18165335.
16. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Type 1 Diabetes in Adults: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK); 2004. PMID: 21938859.
17. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update). London: Royal College of Physicians (UK); 2008. (NICE Clinical Guidelines, No. 66.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53885/>
18. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales. Guía de práctica clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 2. Serv Cent Comun del Gob Vasco [Internet]. 2017;1-181. Available from: https://portal.guriasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf
19. Vithian K, Hurel S. Microvascular complications: pathophysiology and management. *Clin Med (Lond).* 2010 Oct;10(5):505-9. doi: 10.7861/clinmedicine.10-5-505. PMID: 21117389; PMCID: PMC4952418.
20. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S105-S118. doi: 10.2337/dc18-S010. PMID: 29222381.
21. Libro J, Peiró S, Ordiñana R. Comorbilidad crónica y homogeneidad de los grupos de diagnósticos relacionados [Chronic comorbidity and homogeneity in diagnostic related groups]. *Gac Sanit.* 1999 Jul-Aug;13(4):292-302. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(99)71371-3. PMID: 10490668.
22. Griffiths R, Hindle D. The effectiveness of AN-DRGs in classification of acute admitted patients with diabetes. *Health Inf Manag.* 1999 Jun-Aug;29(2):77-83. doi: 10.1177/183335839902900208. PMID: 10977181.