



**PROGRAMA DE MEDICINA**

**EFECTO EDAD, PERIODO Y COHORTE EN MORTALIDAD POR DIABETES  
MELLITUS EN COLOMBIA DURANTE EL PERIODO DE 1985 - 2014**

**Alison Aelyn Brochero Niebles.  
Mario Fernando Escobar Paramo.  
Paula Alexandra Salcedo Caamaño.**

**Trabajo de grado para optar por el título de Médico**

**Asesor:  
Rusvelt Vargas Moranth MD, MsC, PhD (e)**

**DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD  
UNIVERSIDAD DEL NORTE  
BARRANQUILLA, ATLÁNTICO  
2020**

**PAGINA DE ACEPTACION**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Jurado**

**Barranquilla, noviembre de 2020**

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
GLOSARIO	7
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	18
1.1 Generalidades	18
1.2 Epidemiología de la Diabetes	22
1.3 Edad-Período-Cohorte	23
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA	33
2.1 Tipo de estudio	33
2.2 Población	33
2.3 Fuente de información	33
2.4 Recolección, procesamiento y análisis de la información	33
2.5 Pasos realizados para el análisis de los datos	34
2.6 Interpretación de desviaciones	37
2.7 Hipótesis	39
2.8 Aspectos Éticos	39
CAPÍTULO 3. RESULTADOS	40
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN	46
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Mortalidad por diabetes en Colombia, durante el período 1985 a 2014, por grupos de edad	40
Tabla 2. Efecto de la edad con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014	42
Tabla 3. Efecto del período con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014	43
Tabla 4. Efecto de la cohorte de nacimiento con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014	44

## LISTA DE GRÁFICOS

	<b>Pág.</b>
Gráfico 1. Mortalidad por diabetes en Colombia, durante el período 1985 a 2014, por grupos de edad	41
Gráfico 2. Efecto de la edad con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014	43
Gráfico 3. Efecto del período con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014	44
Gráfico 4. Efecto de la cohorte de nacimiento con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014	45

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
ANEXOS	58
ANEXO 1. Cuadro de variables	59
ANEXO 2. Aspectos administrativos	59
ANEXO 3. Fallecimientos por DM y población en riesgo, por edad y quinquenio	61

## GLOSARIO

ACV: Accidente cerebrovascular. Lesión en el cerebro ocasionada por la interrupción de la irrigación sanguínea.

APC: Análisis edad-periodo-cohorte. Estudio que analiza las tendencias de la incidencia y de la mortalidad para valorar el efecto temporal de la ocurrencia de un evento.

CAD: Cetoacidosis diabética. Complicación grave de la diabetes que ocurre cuando el organismo produce niveles elevados de unos ácidos presentes en la sangre denominados cuerpos cetónicos.

COMORBILIDAD: Término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.

DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas Colombiano. Entidad responsable de la planeación, levantamiento, procesamiento, análisis y difusión de las estadísticas oficiales de Colombia.

DM: Diabetes Mellitus. Grupo de enfermedades que tiene como resultado un exceso de azúcar en la sangre.

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1. Enfermedad crónica caracterizada por la destrucción parcial o total, de las células beta de los islotes de Langerhans, con la consiguiente incapacidad para producir insulina

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina.

ENT: Enfermedades no transmisibles. Grupo de enfermedades que no son causadas principalmente por una infección aguda, dan como resultado consecuencias para la salud a largo plazo y con frecuencia crean una necesidad de tratamiento y cuidados a largo plazo.

FID: Federación Internacional de Diabetes. Es una red diversa e inclusiva multicultural de asociaciones nacionales de diabetes y la autoridad mundial en enfermedades no contagiosas.

GLUCOSA: Principal azúcar que circula en la sangre y primera fuente de energía en el cuerpo para los seres vivos.

HIPERGLICEMIA: Cantidad excesiva de glucosa en la sangre.

HIPOGLICEMIA: Bajo nivel de glucosa en la sangre.

IC: Intervalo de confianza. Corresponde a un rango de valores, cuya distribución es normal y en el cual se encuentra, con alta probabilidad, el valor real de una determinada variable.

INCIDENCIA: Medida del número de nuevos individuos que contraen una enfermedad durante un período de tiempo particular.

INSULINA: Hormona producida por el páncreas, que se encarga de regular la cantidad de glucosa de la sangre.

OBESIDAD: Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

OMS: Organización Mundial de la Salud. Organismo encargado de gestionar políticas de prevención, promoción e intervención a nivel mundial en la salud.

PREVALENCIA: Medida de todos los individuos afectados por la enfermedad en un momento determinado.

RESISTENCIA A LA INSULINA: Condición en la cual los tejidos presentan una respuesta disminuida para disponer de la glucosa circulante ante la acción de la insulina.

TASA DE MORTALIDAD: Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa. Es una proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación.



## RESUMEN

**Introducción:** La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad de primera importancia a nivel de Salud Pública en todo el mundo, por ser una de las condiciones no transmisibles más frecuentes, y por la severidad y diversidad de sus complicaciones crónicas. Según las proyecciones de la Organización Mundial de la Salud se espera un aumento de la prevalencia de la enfermedad con el paso de los años, de igual modo se estima que la diabetes será la séptima causa de mortalidad para el año 2030.

**Objetivo:** Examinar los efectos de la edad, periodo y cohorte en la mortalidad por Diabetes Mellitus en Colombia durante 1985 a 2014.

**Metodología:** Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal. Se estimaron las tasas de mortalidad con datos obtenidos de los registros del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) colombiano. Se introdujeron los datos en una herramienta web creada por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, que permite hacer el análisis APC (Age-Period-Cohort).

**Resultados:** Se encontró que las mayores tasas de mortalidad estaban concentradas en los extremos de la vida, menores de 4 años y mayores de 80 años, así mismo se evidencio descenso en las cohortes más recientes pero con un leve aumento en el último cohorte estudiado, en cuanto al periodo se mostró un aumento progresivo hasta alcanzar una cifra máxima durante los quinquenios 2000-2004 y luego una disminución en los siguientes quinquenios estudiados. Se observó una relación directamente proporcional entre la edad y las tasas de mortalidad por diabetes, alcanzando un valor superior a 200 en las personas de 80 años y más, con una desviación de 0,29 (IC 95%: 0,137 - 0,442). El efecto del periodo mostró en el quinquenio 2000-2004 la mayor desviación con un valor de 0,227 (IC 95% 0.187 - 0.267). Se observa un incremento progresivo en las desviaciones de las cohortes de nacimiento hasta 1960 (0,06; IC 95% - 0,13

- 0,251) para luego descender de manera no significativa en la cohorte de 2005 (-0,886; IC 95% (-2,586 - 0,814) y finalmente tener un menor descenso nuevamente en el año 2010 (-0,448; IC95% -2,346 - 1,45).

**Conclusión:** Se encontró un efecto significativo, como un todo, para las variables de edad, periodo y cohorte de nacimiento en la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia, con un efecto protector para las cohortes de nacimiento y periodos más recientemente estudiados, mientras que los extremos de la vida tuvieron efectos predisponentes hacia la mortalidad por diabetes mellitus.

**Palabras clave:** edad, período, cohorte, mortalidad, diabetes.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de primera importancia a nivel de Salud Pública, por ser una de las condiciones no transmisibles más frecuentes, y por la severidad y diversidad de sus complicaciones crónicas [1], es por esto que se considera como una de las más grandes epidemias que el mundo ha enfrentado [2].

Parte de la problemática es que la DM está asociada con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y está estrechamente relacionada a la presencia de factores predisponentes como el sobrepeso, la inactividad física y una inadecuada alimentación, asociado a esto tener antecedentes de enfermedad cardiovascular, dislipidemia o en mujeres tener ovarios poliquísticos o haber tenido hijos con peso >4 kg [3], pero su magnitud es muy variable, con un riesgo relativo que va de 1,15 a 3,15. Sin embargo, los estudios coinciden en que la mortalidad se debe principalmente a eventos cardiovasculares [4,5].

La mortalidad es un importante indicador de perspectiva del éxito y el fracaso económicos, y es fundamental para los encargados de la

formulación de políticas de atención de salud priorizar las intervenciones de salud pública y predecir la carga de DM [6], sin embargo el aumento tanto de incidencia como de las tasas de mortalidad asociada a la DM hace evidente que en muchos países hay una falta de políticas orientadas a la creación de espacios y ambientes que incentiven y favorezcan estilos de vida saludables que aborden todo el ciclo vital, con el fin de minimizar factores de riesgo que en un futuro puedan predisponer en un mayor porcentaje a padecer la enfermedad o que empeoren el pronóstico de la misma [7], esto además de la carencia de una buena red primaria de atención sanitaria, que se ve reflejada en el aumento de las prevalencias de la enfermedad, lleva a una falta de control y a una atención ineficiente para la prevención y el tratamiento de la diabetes, sobre todo en las personas más vulnerables como aquellas de escasos recursos o que tienen dificultades para acceder a la red de salud porque residen en zonas rurales, todo esto lleva a un empeoramiento del cuadro clínico y generaría un empeoramiento del pronóstico.

Como se mencionó previamente la Diabetes Mellitus es una de las más grandes problemáticas que enfrenta el mundo actual, con una prevalencia mundial de 424,887 millones de personas en el 2017 [8], y qué se espera aumente para el 2035 y 2040 esta cifra a 592 millones de personas y 642 millones respectivamente [2,9].

En cuanto a la mortalidad asociada a la misma se estimó que en 2015 la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes y aproximadamente la mitad de estas muertes tuvieron lugar antes de los 70 años de edad. Según las proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030 [10].

Es una enfermedad que no discrimina, por ejemplo en el caso de los países desarrollados como Canadá en el cual según la Agencia de Salud Pública alrededor de 3 millones de canadienses (8,1%) vivían con diabetes

diagnosticada en 2013–2014, lo que representa 1 de cada 10 adultos (20 años y mayores), con una prevalencia de diabetes diagnosticada que generalmente aumenta con la edad y es mayor entre los hombres (8,7%) que entre las mujeres (7,6%), tanto en general como en la mayoría de los grupos de edad, en cuanto a la incidencia en este país, entre 2013–2014, cerca de 200,000 canadienses fueron diagnosticados recientemente con diabetes (5,9 por 1,000 habitantes). Esto representó 7.6 nuevos casos por 1,000 habitantes entre adultos [11]

En el caso de Alemania en el cual la prevalencia estandarizada de la enfermedad aumentó de 8,9% en 2009 a 9,8% en 2015. Esto se debe principalmente a un aumento en la prevalencia de diabetes tipo 2 del 8,5% al 9,5% [12].

En Estados Unidos, según el informe nacional de estadísticas de diabetes publicado en el 2017, el porcentaje de personas con diabetes aumentó con la edad, alcanzando un máximo del 25,2% entre los mayores de 65 años. Para el año 2015 el número en millones y porcentaje de personas diagnosticadas con intervalos de edad entre 18- 44, 45 - 64 y  $\geq 65$  fue de 3 millones (2.6%), 10 millones (12.7%) y 9,9 millones (20.8%) respectivamente, mientras que siguiendo los mismos intervalos de edad las personas no diagnosticadas para el mismo año fueron de 1,6 millones (1,3%), 3,6 millones (4,3%) y 2,1 millones (4,4%) respectivamente [13].

Ha pasado de ser una enfermedad con mayor prevalencia en sólo países ricos para convertirse en una crisis de salud pública global que amenaza las economías de todas las naciones, particularmente los países en desarrollo; esto impulsado por la rápida urbanización, la transición nutricional y los estilos de vida cada vez más sedentarios [14] como es el caso de los países africanos en los cuales según la 8a edición del Atlas de la Diabetes de la FID para el 2017 más de 16 millones de personas padecían la enfermedad y se estimó que para el 2045 esta cifra aumente a

alrededor de 41 millones, además esta región tiene la mayor proporción de diabetes no diagnosticada, con más de dos tercios (69,2%) de los adultos que actualmente viven con diabetes y que desconocen su condición. Más de la mitad (55.3%) de los adultos que viven con diabetes en la Región de África viven en áreas urbanas [8].

En Latinoamérica hubo una prevalencia de 26 millones de personas diagnosticadas con DM tipo 2 en el 2017 [15] y se estima que para el 2035 esta cifra aumente y se presenten 38,5 millones de casos [9] siendo Brasil (11,9 millones) y México (8,7 millones) los dos países que mayor aporte hacen al global de personas con el diagnóstico [16].

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Sudamérica, en el año 2014, la prevalencia de Diabetes en adultos mayores de 18 años, según el país evaluado y de acuerdo al género (hombre - mujer, respectivamente) fue: Argentina (H: 9,9%, M: 8,2%); Bolivia (H: 6,7%, M: 8,5%); Brasil (H: 8,5%, M: 7,2%); Chile (H: 10,6%, M: 9,5%); Colombia (H: 8,5%, M: 8,5%); Ecuador (H: 7,9%, M: 8,5%); Paraguay (H: 7,6%, M: 7,2%); Perú (H: 7,8%, M: 8,5%); Uruguay (H: 9,5%, M: 8,5%); Venezuela (H: 9,7%, M: 8,4%) [16].

La prevalencia en Colombia de la diabetes ha aumentado de 1,3 a 2,2 casos por cada 100 habitantes y la incidencia ajustada por la edad para 2017 fue de 1,8 por cada 1000 habitantes con un promedio de edad de 59 años en las personas con nuevo diagnóstico [8,10]. Los datos reportados por la Cuenta de alto Costo entre 1 julio del 2016 y el 30 junio del 2017 establecieron que la distribución porcentual según sexo fue mayor en mujeres que en hombres con cifras de 58,9% y 41,7% respectivamente [17]. Dentro del país, los porcentajes más altos de casos de diabetes se presentaron en Quindío (3,3%), Risaralda (3,3%), Valle del Cauca (3,3%), Antioquia (2,8%), Santander (2,7%), Bogotá, D.C. (2,6%), Atlántico (2,5%), Caldas (2,5%), Bolívar (2,3%) y Huila (2,3%), en tanto que Arauca, Casanare, Chocó, La Guajira, Putumayo, Guaviare, Amazonas, Vichada, Guainía y Vaupés, presentaron las prevalencias más bajas del país [18].

En relación al régimen de afiliación, en el contributivo se incrementó en un 17,2%, pasando de 2,9 a 3,4 por cada 100 afiliados en este régimen, mientras que el régimen subsidiado el incremento fue del 23,1%, trasladándose de 1,3% a 1,5%, respectivamente. Así mismo, se mantienen las brechas en el tiempo, a favor del régimen contributivo [13]. De acuerdo a las estimaciones del Estudio de Carga Global de la Enfermedad de 2017, para Colombia pasó al sexto lugar como causa de muerte en 2017 más frecuente después de haber estado en la posición 7 en 2007 [13], con una tasa de mortalidad de 28,98 por cada 100.000 (IC95% 26,39 - 31,91), una diferencia del 32,4% entre 2007 y 2017 [19].

Basados en el sexo la Diabetes Mellitus tipo 2 fue la sexta causa de muerte en mujeres con un total de 3.878 muertes, y la novena causa de muerte en hombres con un total de 3.217, lo cual representó el 4.0% y el 2.8% en mujeres y hombres respectivamente en Colombia [20].

La tasa de mortalidad por diabetes en el Atlántico fue de 16,96 [21], en el caso de Barranquilla, esta enfermedad tuvo una tasa de mortalidad de 19,28 en el 2015. Las mujeres presentaron una tasa de 16,8 la cual ha disminuido desde el 2013. En el caso de los hombres, la tasa de mortalidad por diabetes fue de 22,32 y ha venido en aumento desde el 2011 [22].

La DM tiene un importante impacto sobre la población general como se remarcó con anterioridad dadas sus tasas de morbilidad y mortalidad, del mismo modo, esta enfermedad también tiene un profundo efecto sobre la economía de un país, en Colombia se estimó que el costo anual de la diabetes fue de 2.700 millones de dólares desde la perspectiva de la sociedad, y 921 millones de dólares desde la perspectiva del Ministerio de Salud en el 2009, con especial énfasis en el tratamiento para la diabetes, los cuales sumaron un 47% de los gastos totales y las enfermedades coronarias y cardíacas como sus mayores comorbilidades, en las cuales se

invertieron el 24% de los costos totales, y la mayoría de estos gastos fueron indirectos (horas de trabajo perdidas) [23]

Teniendo en cuenta lo antes mencionado y sabiendo que la diabetes y sus complicaciones asociadas generan enormes gastos económicos no sólo a nivel nacional sino también a nivel personal y familiar, se realza la importancia de crear nuevas estrategias que mitiguen estos problemas [24], como es el caso de los objetivos del Plan de acción mundial de la OMS para la prevención y el control de las ENT 2013–2019, cuya meta general reducir la mortalidad y la morbilidad prevenibles, reducir al mínimo la exposición a factores de riesgo, aumentar la exposición a factores protectores y reducir la carga socioeconómica de estas enfermedades por medio de enfoques multisectoriales que promuevan el bienestar y reduzcan la inequidad en los Estados Miembros y entre ellos.[25]

Una estrategia que permitirá tener una visión más amplia sobre el impacto de esta enfermedad en el mundo y en los distintos sectores de la sociedad es la realización de un estudio que demuestra cómo esta puede ser influenciada por variables externas, el análisis de edad-período-cohorte (APC) juega un papel crucial en la investigación para factores de riesgo de enfermedad y mortalidad teniendo en cuenta todo el complejo individual, social, aspectos históricos y culturales asociados con estos factores de riesgo [26], ya que tiene la capacidad única de representar todo el complejo de factores sociales, históricos y ambientales que afectan simultáneamente a individuos y poblaciones de individuos. Por lo tanto, se ha utilizado ampliamente para abordar cuestiones de importancia duradera para los estudios de cambio social, etiología de enfermedades, envejecimiento y procesos y dinámicas de población [27].

Los efectos de la edad reflejan los procesos biológicos y sociales del envejecimiento interno de los individuos y representan cambios en el desarrollo a lo largo de la vida. Esto se puede ver claramente en las

considerables regularidades de las variaciones de edad en el tiempo y el espacio en muchos resultados, como la fertilidad, la escolaridad, el empleo, el matrimonio y la estructura familiar, la prevalencia e incidencia de enfermedades y la mortalidad. [27].

Los efectos de período son variaciones a lo largo de períodos de tiempo o años calendario que influyen en todos los grupos de edad simultáneamente. Los efectos del período abarcan un conjunto complejo de eventos históricos y factores ambientales, como pandemias de enfermedades infecciosas, intervenciones de salud pública y avances tecnológicos además los cambios en los entornos sociales, culturales, económicos o físicos pueden inducir cambios similares en la vida de todas las personas en un momento determinado. Por lo tanto, los efectos del período son evidentes a partir de una correspondencia en el momento de los cambios en los eventos y las condiciones sociales y epidemiológicas que influyen en estos eventos [27].

Los efectos de cohorte son cambios en grupos de individuos que experimentan un evento inicial como el nacimiento o el matrimonio en el mismo año o años. Por lo tanto, las cohortes de nacimiento que experimentan diferentes condiciones históricas y sociales en diversas etapas de su curso de vida tienen diversas exposiciones a factores de riesgo socioeconómicos, conductuales y ambientales. Los efectos de cohorte son evidentes en enfermedades crónicas y mortalidad humana [27].

A nivel mundial se han llevado a cabo varios trabajos que analizan APC sobre la DM2. En China se realizó un estudio de APC desde 1990 hasta el 2017, el cual mostró que a medida que el periodo de estudio avanzaba, aumentaba el riesgo relativo de incidencia (RR IC 95%): 1,29 y 1,36 veces para hombres y mujeres respectivamente, y el riesgo relativo de mortalidad de la enfermedad aumentó también: 1,64 y 1,15 para hombres y mujeres respectivamente. El efecto que tuvo la edad en el riesgo relativo de incidencia y mortalidad fue similar al que se observa en el efecto de periodo;



desde el grupo de edad de 5-9 hasta el grupo de edad de 80-84 el riesgo relativo de incidencia aumentó en promedio un 16,38 y 11,18 para hombres y mujeres respectivamente, y el riesgo relativo para mortalidad aumentó, desde el grupo de edad de 20-24 hasta el grupo de edad de 80-84, en un 69,59 y 45,98 (IC 95%) entre hombres y mujeres respectivamente. El efecto de la cohorte de nacimiento mostró un comportamiento distinto a los efectos de periodo y edad, con una disminución en el riesgo de incidencia (IC 95%) de 47,76% y 63,22% en hombres y mujeres respectivamente, y el riesgo de mortalidad se comportó de la misma manera, con una disminución de 91,16% y 90,99% en hombres y mujeres respectivamente, desde la cohorte de nacimiento de 1912 hasta la cohorte de nacimiento del 2016 [28].

En Corea del Sur un estudio examinó los cambios en la prevalencia de diabetes, obesidad y sobrepeso en 412,881 hombres con cohortes de nacimiento de 1933 a 1972 durante 8 años de 1992 a 2000, se evidenció que la prevalencia en hombres de 28 a 59 años aumentó anualmente en un 0,41% (IC95%: 3,03 a 6,29%) específicamente para la diabetes además que el cambio relativo de la enfermedad fue mayor entre las cohortes más jóvenes (> 400% de aumento en 8 años) [29].

Como se evidenció anteriormente las incidencias de DM han venido en aumento a nivel mundial [1,2] sumado a esto su relación con comorbilidades crónicas [15] se ve reflejado en un mayor riesgo de mortalidad, [30,31] lo cual hace indispensable la realización de estudios que permitan conocer el comportamiento y la manera cómo es afectada por distintas variables tales como la edad, el periodo y la cohorte.

En el caso de Colombia no se han encontrado estudios que analicen la influencia de la edad, el período y la cohorte de nacimiento sobre la mortalidad por DM. Por todo lo anterior, es importante la realización de este trabajo con el fin de entender la tendencia de mortalidad y el efecto de la edad, periodo y cohorte por diabetes mellitus en el país, lo cual brindará

información valiosa no sólo sobre el comportamiento de esta enfermedad creciente, sino también sobre la efectividad de los programas de salud destinados a la prevención de la morbilidad y la letalidad por esta enfermedad, para lo cual se estableció como objetivo general de este proyecto determinar el efecto-edad-periodo-cohorte en diabetes mellitus en Colombia durante el periodo de tiempo de 1985-2014, los objetivos específicos por su parte analizaron de manera independiente los efectos en la mortalidad de DM en Colombia de las variables edad, periodo y cohorte durante el periodo de estudio, adicionalmente se determinarán las tasas de mortalidad por diabetes durante el período 1985-2014 por quinquenios, de manera general y según género.

## **CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE**

### **1.1 Generalidades**

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica que se produce cuando el organismo no es capaz de utilizar la insulina eficientemente, provocando niveles de glucosa anormalmente altos; está relacionada casi que necesariamente con la obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico en donde adicionalmente se requiere una disfunción de las células beta del páncreas en donde la mayoría de las personas con diabetes sufren de este tipo [32].

La alteración en la función endocrina del páncreas y en los tejidos efectores que pierden respuesta ante la insulina, provoca concentraciones extraordinariamente altas a nivel sérico que termina siendo tóxicas y produciendo alteraciones en los diferentes sistemas fisiológicos, provocando retinopatías, nefropatías, y demás alteraciones en otros sistemas del cuerpo, que si no son diagnosticadas y controladas prontamente aumentan tasa de morbimortalidad asociadas a comorbilidades [33].

La liberación de insulina es provocada por el aumento de las concentraciones de glucosa en sangre, debido al aporte energético producido por la ingesta de alimentos, el proceso empieza con la elevación de la concentración plasmática de carbohidratos: la fructosa y la glucosa ingresan en la célula  $\beta$  a través de un transporte facilitado mediado por el transportador de glucosa 2 (GLUT2). El GLUT2 participa en la regulación de la liberación de la insulina por parte de las células beta del páncreas, permitiendo el transporte de glucosa sólo cuando se alcanzan concentraciones de glucosa que superan el umbral de afinidad por el receptor GLUT 2, el hígado es capaz de captar la glucosa mediante transportador y convertirla rápidamente a glucagón. ayudando a preservar los niveles de glucemia dentro de los rangos fisiológicos normales en estados de ayuno [33].

Para vencer la resistencia a la insulina, las células Betas del páncreas inician un proceso que termina en una hipertrofia del tejido, produciendo mayor cantidad de insulina (hiperinsulinismo), que inicialmente logra compensar en parte la resistencia a la insulina, y mantener los niveles de glucemia en sangre dentro de rangos normales; sin embargo, con el tiempo, pierden su capacidad para mantener la hiperinsulinemia que se produce para compensar, produciéndose un déficit relativo de insulina. Aparece finalmente la hiperglucemia, inicialmente en los estados postprandiales y luego en ayunas, a partir de lo cual se establece el diagnóstico de DM2 [32].

El riesgo de diabetes de tipo 2 se ve determinado por la interacción de factores genéticos y metabólicos. Dicho riesgo se eleva cuando factores étnicos, un antecedente de diabetes en la familia y un episodio anterior de diabetes gestacional se combinan con la presencia de edad avanzada, sobrepeso y obesidad, alimentación inadecuada, falta de actividad física y tabaquismo [24].

Se ha visto una predisposición importante entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. La obesidad genera un estado proinflamatorio crónico generalizado, lo cual se ve reflejado en el aumento de la interleucina 6(IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) las cuales son citoquinas proinflamatorias y también se ven elevadas en estados de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Se ha logrado demostrar que el tejido adiposo humano puede generar de TNF- $\alpha$  de forma continua, aumentando su concentración en el plasma sanguíneo, combinado al aumento en la expresión de los receptores para el TNF- $\alpha$  producido por la obesidad y el subsecuente decaimiento de la sensibilidad y los niveles de TNF- $\alpha$  luego de la pérdida de peso, nos concreta una relación directa. La obesidad también fue comprobada como un estado proinflamatorio crónico debido al incremento en las concentraciones plasmáticas de proteína-c reactiva, IL-6 y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 [34].

Además hay evidencia que señala que el consumo de glucosa induce estrés oxidativo agudo e inflamación a nivel celular y molecular, y que esto puede durar hasta 3 horas, tanto así, que una restricción dietaria de 4 semanas reduce significativamente el estrés oxidativo, la cual se vio más marcada en los pacientes obesos, y se dice que un ayuno de 48 horas es suficiente para disminuir en un 50% la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de los leucocitos y disminución de la NADPH oxidasa, la cual es la enzima encargada de convertir oxígeno molecular a radical superóxido, el cual activa el NF-kB, el cual es un factor de transcripción proinflamatorio, el cual activa la transcripción de la mayoría de genes proinflamatorios. Esto nos indica que el efecto pro-oxidante y proinflamatorio establecido por el exceso de la ingesta de macronutrientes, la cual es crónica en pacientes con obesidad [34].

Distintas prácticas alimentarias se asocian con el riesgo de diabetes de tipo 2. Algunas de ellas son el consumo elevado de ácidos grasos saturados, una alta ingesta de grasas y un consumo insuficiente de fibra alimenticia

vegetal [35,36,37]. El alto consumo de bebidas azucaradas, que en general contienen una gran cantidad de azúcares libres, aumenta la probabilidad de sufrir sobrepeso u obesidad, sobre todo en los niños [38,39]. Algunos datos recientes apuntan, además, a la presencia de una asociación entre un consumo elevado de bebidas azucaradas y el riesgo de diabetes de tipo 2 [35, 40, 41, 42].

Otro factor de riesgo para DM2 es el tabaquismo activo (por oposición al pasivo) aumenta el riesgo de diabetes de tipo 2 y aún más en quienes fuman mucho [43]. El riesgo elevado, que dura unos 10 años después del abandono del hábito de fumar, desciende más rápido en quienes han fumado poco [44].

Los factores de riesgo antes mencionados al igual que la enfermedad propiamente dicha deben ser atendidos cuando es debido para evitar complicaciones ya que de no hacerlo sobrevienen complicaciones que son perjudiciales para la salud y ponen en peligro la vida. Las complicaciones agudas dan origen a buena parte de la mortalidad, los gastos elevados y la mala calidad de vida. Una glucemia por encima de la normal puede tener consecuencias mortales al provocar trastornos tales como la cetoacidosis diabética (CAD) en casos de diabetes de tipo 1 y 2, o el coma hiperosmolar en casos de diabetes de tipo 2. La glucemia demasiado baja (hipoglucemia) puede sobrevenir con cualquier tipo de diabetes y provocar convulsiones y pérdida del conocimiento; se puede presentar cuando la persona se salta una de las comidas o hace más ejercicio del habitual o cuando la dosis del antidiabético es demasiado alta [24].

Con el tiempo la diabetes puede causar daño al corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios, así como aumentar el riesgo de cardiopatía y accidentes cerebrovasculares (ACV). Este daño puede hacer que el flujo sanguíneo disminuya, lo cual, sumado a la lesión de los nervios (neuropatía) de los pies, aumenta el riesgo de que se produzcan

úlceras e infecciones en ellos y de que tarde o temprano haya que amputar el miembro. La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera y el resultado de un daño prolongado y acumulativo a los pequeños vasos de la retina. La diabetes es una de las principales causas de insuficiencia renal [24].

## **1.2 Epidemiología de la Diabetes**

La diabetes mellitus es una problemática a nivel mundial de salud sanitaria en constante aumento en la mayor parte del mundo, el mayor número de casos lo aporta la región del Pacífico Occidental, con 138 millones, seguido por el Sudeste de Asia (72 millones), Europa (56 millones), Norteamérica y el Caribe (37 millones), el Medio-este y el Norte de África (35 millones); Sudamérica y Centroamérica (24 millones) y África (20 millones). Se estima que el aumento en el número de casos diagnosticados para Sudamérica y Centroamérica en el periodo de tiempo desde el año 2013 al año 2035 sea del 59,8% (pasando de 24 a 38,5 millones) [45].

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, en 2013 cerca de 382 millones de personas tenían diabetes, de las cuales aproximadamente el 80% vivían en países de ingresos medios y bajos. Para ese mismo año la región de América Central y Sur América concentró 24,1 millones, de diabéticos y se estima que para 2035 esta cifra aumente en un 59,8%. La prevalencia nacional de diabetes en América Latina varía significativamente entre países, siendo Perú el que registra la cifra más baja (4,3%) y Puerto Rico la más alta (15,4%). En el caso de Argentina, Chile, Colombia y México, los porcentajes son del 6,0%, el 10,3%, el 7,2% y el 11,7%, respectivamente. En todo el mundo, Brasil y México se ubican en el cuarto y el sexto lugar con mayor número de personas entre los 20 y 79 años con diagnóstico de diabetes [46].

Con relación a la mortalidad, en 2013 murieron 226.000 adultos por DM (lo cual constituye el 11,6% de todas las muertes ocurridas en la región), y más del 56% de estas muertes ocurrieron en personas mayores de 60 años la mayoría en hombres (121.000 muertes), y en mujeres (105.000 muertes). Por su parte, Brasil aportó en total 122.000 muertes (más de la mitad de las muertes por DM para la región). Para el año 2014 la IDF actualizó nuevamente sus datos, estableciendo que para una población total de 481 millones (y una población adulta de 305,6 millones) se estimó un número de personas con DM (rango de edad de 20-79 años) de 24,8 millones, para una prevalencia regional del 8,1% (por lo que se establece que 1 de cada 12 personas en Sudamérica y Centroamérica tiene DM), con 6,8 millones de casos no diagnosticados y 219.100 muertes relacionadas con DM (con un 45,6% de dichas muertes ocurridas en personas menores de 60 años). Finalmente, el gasto sanitario total relacionado con DM fue de 28.700 millones de dólares. Los países con el mayor número de personas con diagnóstico de DM en orden descendente fueron: Brasil, Colombia, Argentina, Chile y Venezuela [45].

### **1.3 Edad-Período-Cohorte**

Los estudios de edad-periodo-cohorte juegan un papel importante para el entendimiento de elementos epidemiológicos que varían según: la edad de los individuos estudiados, la fecha calendario o periodo y la fecha de nacimiento de los sujetos estudiados (cohorte), con la finalidad de entender el valor individual que tuvieron estas variables en el desarrollo del resultado final de lo que se estudió. [47,48]

El efecto edad nos indica variaciones en los procesos biológicos y sociales conectados al efecto del envejecimiento, específico para cada individuo. Esto incluye cambios fisiológicos y acumulación de experiencias sociales,

pero sin relación con el periodo de tiempo o la cohorte de nacimiento al que pertenezca el individuo [47].

Por ejemplo; la carga de la enfermedad en las personas de edades avanzadas es el reflejo de riesgos acumulados durante su ciclo vital individual, de las diferentes características sociodemográficas, la genética, la biología, los estilos de vida, las conductas, así como del contexto social, cultural y económico de los individuos. Sin embargo, la forma y tipo de fallecimiento de las personas adultas mayores está determinada, en gran parte, por las condiciones en las que nacieron, crecieron y se desarrollaron [47]

El efecto periodo es resultado de factores externos que afectan a individuos de todos los rangos de edad por igual, en un periodo de tiempo específico, por ejemplo: la guerra, crisis económicas, crisis ambientales, etc. [47]

El efecto cohorte hace referencia a los cambios experimentados debido a la exposición/experiencia específica para un grupo (cohorte) de sujetos, siendo la cohorte nacimiento la cohorte más comúnmente utilizado y es descrito como los riesgos de salud basados en la fecha de nacimiento. El efecto de cohorte se produce cuando una exposición/experiencia afecta de forma heterogénea a los grupos de edad [47].

El análisis de cohorte de período de edad (APC) ha jugado un papel crítico en el estudio de fenómenos específicos del tiempo en sociología, demografía y epidemiología durante los últimos 80 años. En términos generales, el análisis edad-periodo-cohorte distingue tres tipos de variación relacionada con el tiempo en los fenómenos de interés: efectos de la edad o variación asociada con diferentes grupos de edad; efectos del período, o variación en períodos de tiempo que afectan a todos los grupos de edad simultáneamente; y efectos de cohorte, o cambios entre grupos de



individuos que experimentan un evento inicial como el nacimiento en el mismo año o años [48].

Estas distinciones tienen implicaciones importantes para la medición y el análisis. Las variaciones de edad en muchos resultados sociales a través del tiempo y el lugar reflejan la naturaleza evolutiva de los verdaderos cambios de edad. En contraste, los efectos de período y cohorte reflejan las influencias de las fuerzas sociales. Las variaciones de período a menudo resultan de cambios en los entornos sociales, históricos y culturales. Las variaciones de cohorte se conciben como la esencia del cambio social y pueden reflejar los efectos de la exposición temprana en la vida a factores socioeconómicos, conductuales y ambientales que actúan de manera persistente a lo largo del tiempo para producir diferencias en los resultados del curso de vida para cohortes específicas [48].

Esta metodología general se centra en el análisis de datos en forma de tablas de porcentajes o tasas de ocurrencia / exposición de eventos como nacimientos, muertes, incidencia de enfermedades. A pesar de sus méritos teóricos y relevancia conceptual, este tipo de análisis de datos tabulados sufre del "problema de identificación" inducido por la dependencia lineal exacta entre la cohorte de edad, período y (nacimiento). Esto se puede ver como un caso especial de regresores colineales que produce, en este caso, una matriz singular (de uno menos que el rango completo) utilizada en el proceso de estimación estadística. Dado que una matriz singular produce múltiples estimadores de los tres efectos, es difícil estimar el conjunto único de efectos separados verdaderos [48].

El objetivo estadístico es estimar con la mayor precisión posible los parámetros de edad, período y cohorte en ese modelo. Una vez que se ha obtenido un conjunto de estimaciones mediante algún procedimiento, es una práctica estándar hacer gráficos separados de la edad, el período y los efectos de cohorte estimados, y luego intentar "interpretar"

etimológicamente cualquier patrón interesante que pueda surgir. Dado que estos parámetros de edad, período y cohorte aparecen juntos en el mismo modelo, es natural argumentar, por ejemplo, que los parámetros de edad estimados se han “ajustado” para los efectos de la período y factores de cohorte, con afirmaciones similares para las estimaciones de efecto de período y cohorte [49].

Este fenómeno de ajuste estadístico, mediante el cual supuestamente se pueden obtener patrones "puros" en la edad estimada, el período y los efectos de cohorte, ha servido como el impulso principal para la popularidad de los modelos de regresión como la ecuación al analizar los datos de edad-periodo-cohorte [49].

El problema de separar los efectos de la edad del período y los efectos de la cohorte es inevitable cuando la investigación se ocupa de procesos de envejecimiento, desarrollo humano, diferencias entre generaciones, estratificación por edad, análisis de cohortes o tendencias a lo largo del tiempo dentro de un grupo específico. La edad es una variable importante (o debería serlo) en la mayoría de las investigaciones de ciencias sociales y del comportamiento. Sin embargo, el problema de separar los efectos de la edad del período y los efectos de la cohorte a menudo se ignora, lo que lleva a conclusiones muy dudosas, si no claramente falaces. Incluso cuando el problema se reconoce y se trata, las interpretaciones generalmente se han confundido en el mejor de los casos, y a veces han sido completamente erróneas. Estos errores generalmente se deben a una combinación de confusión conceptual e insuficiencia metodológica.[49]

La confusión conceptual surge de las definiciones inadecuadas o incorrectas de los términos y la incapacidad de distinguir entre los tres niveles necesarios de análisis: los tres tipos de diferencias observables (longitudinal, transversal y desfase temporal); los tres efectos inferidos (edad, período y cohorte); y las diversas causas posibles de estos efectos.

Por ejemplo, a menudo se supone que las diferencias transversales entre grupos de edad son únicamente el resultado de procesos de envejecimiento, cuando en realidad pueden ser parcial o totalmente el resultado de diferencias de cohorte. [49]

Un estudio realizado en Noruega investigó los efectos de cohorte de período de edad y las tendencias espaciales y temporales para la incidencia de diabetes tipo 1 en niños de 0 a 14 años en este país, se tomaron para este niños que habían sido diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 entre el periodo comprendido de 1973–1982 y 1989–2003, mostrando los siguientes resultados la tasa de incidencia global para la población que se estudió <15 años de edad fue de 22.7 casos por 100,000 (IC del 95%: 22.1–23.4), mostrando un incremento anual promedio de 1.2% (IC del 95%: 0.7–1.5%) a lo largo del período de estudio . Se identificó un área específica con un 30% de incremento de las tasas de incidencia en la parte sur de Noruega durante 1976–1980 ( $P = 0,001$ ). Además, los niños nacidos durante 1964–1966 en una zona específica en la parte sur de Noruega, así como los niños nacidos durante 1987–1989 en una zona en el norte de Noruega mostraron 2.0 y 2.6 veces, respectivamente, tasas de incidencia más aumentadas en comparación con el resto del país (ambos  $P = 0.001$ ) [50].

Se realizó un estudio en Hong Kong donde se tomaron las cifras de las muertes por DM y las cifras de población en Hong Kong, de 1976 a 2010. Se ajustaron los modelos de cohorte edad-período-para sacar las tasas de mortalidad en efectos por edad en la mortalidad, período calendario de mortalidad y cohorte de nacimiento, en donde se encontró que el riesgo de muerte por DM disminuyó para la primera generación nacimientos en la década de 1930 con la adolescencia tardía en Hong Kong, pero posiblemente el riesgo incrementó nuevamente para la primera generación de nacidos en la década de 1960 afectada por la epidemia de obesidad. [51]

Tendencias en la mortalidad de España, 1952-1996, efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del periodo de muerte, en donde se encontró que las tasas ajustadas de mortalidad por diabetes en ambos sexos siguen un patrón de evolución similar con un incremento importante hasta el año 1975 y una estabilización y una disminución posterior a un ritmo de un 2% anual. En menores de 35 años las tasas disminuyen desde finales de los años 50, en mayores de 35 años la tendencia de las tasas específicas presenta dos tramos (ascendente y descendente) condicionados por un fuerte efecto período asociado al año calendario 1975, es llamativo el incremento del riesgo de muerte en las generaciones nacidas en torno a 1955-60 respecto a las inmediatamente precedentes y posteriores [52].

Un estudio realizado en Noruega se basó en el Registro nacional de diabetes infantil en Noruega que incluye todos los casos recientemente diagnosticados de diabetes de inicio en la infancia a la edad de 0-14 años en 1973-1982 y 1989-2012 (n = 7,884). Los pacientes fueron seguidos hasta la fecha de fallecimiento, emigración o 30 de septiembre de 2013. Entre los 7.884 pacientes, que representan 132.420 personas-año, 249 (3,2%) fallecieron durante un seguimiento medio de 16,8 (rango 0,0-40,7) años. La tasa de mortalidad estandarizada (SMR) para la cohorte total fue 3.6 (IC 95% 3,1-4,0), aumentando por la edad alcanzada. La mortalidad absoluta fue significativamente menor en las mujeres que en los hombres (HR 0,50 [IC 95% 0,38-0,65]), aunque los SMR fueron similares. El análisis de regresión de Cox mostró una disminución significativa en la mortalidad del 49% (HR 0.51 [IC 95% 0,28-0,93]) para los diagnosticados en 1999-2012 en comparación con los diagnosticados en 1973-1982 (p = 0,03) [53].

En Nuevo México, se realizó un estudio para describir las tendencias étnicas y los efectos de las cohortes en la mortalidad por diabetes. Se examinaron las tendencias en las tasas de mortalidad de los blancos no hispanos, hispanos e indios Americanos durante el periodo comprendido entre 1958-1994, en este se evidenció que durante el período 1993-1994, la tasa

de mortalidad ajustada por edad para los hombres indios Americanos (125.2 por 100.000 habitantes) fue 3,8 veces mayor que la tasa para los hombres blancos no hispanos (332 habitantes) y la tasa de mujeres indias americanas (154.7 habitantes) fue 5,6 veces mayor que la tasa para blancas no hispanas (27.7 habitantes). En el caso de los hombres y las mujeres hispanos las tasas de mortalidad fueron 75.1 y 78.7 por 100,000, respectivamente, tasas más bajas que las de los indios americanos, pero aún marcadamente superior a las tasas para los blancos no hispanos. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad para los indios americanos y los hispanos mostraron cambios temporales sorprendentes sobre el período de estudio de 37 años; las tarifas aumentaron 526 por ciento para los hombres indios americanos ( $p < 0.001$ ) y 1,105 por ciento para las mujeres indias americanas ( $p < 0.001$ ) [54].

En Finlandia se realizó un estudio de tipo cohorte basado en la población nacional en el cual se examinó las tendencias de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con diabetes tipo 1 de inicio temprano (edad 0-14 años) y aparición tardía (15-29 años) y causas de muerte con el tiempo. Se tomó como referencia la población de menores de 30 años con cohorte de nacimiento entre 1970 y 1999. Este estudio mostró una tasa de mortalidad de 361 por cada 100.000 personas anuales. La razón de mortalidad estandarizada fue 3.6 en la cohorte de inicio temprano y 2.8 en la cohorte de inicio tardío. Las mujeres tenían tasas de mortalidad estandarizadas más altas que los hombres en ambas cohortes (5.5 y 3.0 en la cohorte de inicio temprano respectivamente; 3.6 y 2.6 en la cohorte de inicio tardío respectivamente). Además, la tasa de mortalidad estandarizada a los 20 años de duración de la diabetes en la cohorte de inicio temprano disminuyó de 3.5 en los pacientes diagnosticados en 1970- 1974 a 1.9 en los diagnosticados en 1985- 1989. En contraste, la tasa de mortalidad estandarizada en la cohorte de inicio tardío aumentó de 1.4 en los diagnosticados en 1970- 1974 a 2.9 en los diagnosticados en 1985-1989 [55].

En México un estudio estimó los efectos edad-periodo-cohorte para las cinco principales causas de muerte, incluyendo diabetes, en la población con 60 años o más entre 1979 y 2010. Las cinco principales causas de muerte reunieron 31.5% y 50.3% de las muertes totales en 1980 y 2010, respectivamente. Las enfermedades isquémicas del corazón, que en 1980 encabezaban la lista de muertes entre los adultos mayores, fueron desplazadas por la diabetes mellitus en 2010. Durante este lapso de tiempo el peso porcentual de esta enfermedad pasó de 6.4% a 16.8% y en cuanto a mortalidad tuvo una de las tasas (141.3%) que más se incrementaron en los adultos mayores, evidenciando un incremento anual en la tasa por los efectos de periodo y cohorte de 3.09 [56].

Un estudio llevado a cabo en Yorkshire, Reino Unido, el cual observó la incidencia y la edad de aparición de la DM tipo 1 en jóvenes entre 0-14 y 15-29 años. Los resultados obtenidos mostraron un aumento en la incidencia anual de DM1 en jóvenes entre 0-14 años de 2.9%(95% CI 2.0, 3.8; P < 0.001), por lo que la incidencia pasó de 12 por cada 100.000 habitantes en 1978 a más de 20 por cada 100.000 habitantes en el 2000, lo cual indica que el riesgo de padecer DM1 aumento de 1/600 en 1978 a 1/300 en el 2000 para el grupo de jóvenes entre 0-14 años. Para el grupo de jóvenes entre 15-29 años de edad, se describió un incremento anual de la incidencia mucho menos significativa, tan solo del 0.2% (95% CI-3.3, 3.8; P = 0.90). En cuanto a la edad de comienzo de la enfermedad, se observó que en el grupo de 0-14 años disminuyó de 9.2 en 1978 a 8.2 en el 2000 (P = 0.016), mientras que en el grupo de 15-29 años hubo un incremento de la misma de 22 a 23 años. [57]

En las zonas urbanas y rurales de China se realizó un estudio sobre la mortalidad de la diabetes por género, se encontró que en general la mortalidad aumento de 10.4 por 100.000 por año en el 2003 a 12.9 en 2009, pero luego se observó un decremento hasta 10.3 en 2012. El promedio de

mortalidad por diabetes fue mayor en mujeres (12.5 por 100 000) que en los hombres (10.2 por 100 000) y también se observó que la mortalidad fue consistentemente más elevada en las zonas urbanas que en las zonas rurales. En todo el periodo del estudio (2003-2012) se mostró un patrón favorable en cuanto a mortalidad por diabetes para los residentes de zonas urbanas. Primero hubo un aumento en mortalidad, seguido por un decremento de la misma en los residentes masculinos de las zonas urbanas. En el caso de las residentes femeninas de las zonas urbanas se mostró un claro decremento de la mortalidad en todo el periodo del estudio. Para las zonas rurales se visualizó un claro incremento en mortalidad. Para los residentes masculinos se mostró un aumento anual de la mortalidad por diabetes del 8.4% (95% CI: 4.9-12.0) y del 6.9% (95% CI: 4.2-9.8) para las residentes femeninas de las zonas rurales desde el 2003 [58].

En japon se llevó a cabo un estudio que analizó las tendencias en mortalidad por diabetes, enfermedad coronaria isquémica, suicidio y cirrosis hepática entre 1955 a 1979, se encontró que la mortalidad por diabetes aumentó con la edad en general, pero con un peculiar aumento significativo para los grupos con edades entre 40 y 54 y que esto fue un comportamiento que no llevo las mismas tendencias que las enfermedades isquémicas del corazón, en los cuales no se mostró esa peculiaridad. En efecto de cohortes de nacimiento denotó un aumento significativo para la cohorte de 1930 a 1934, con un aumento significativo de mortalidad por diabetes, suicidio, enfermedad coronaria isquémica y cirrosis hepática ( $p = < 0.001$ ), pero estas tendencias de mortalidad fueron disminuyendo en cohortes de nacimiento posteriores. El efecto periodo no fue tan uniforme en sus cambios, mostrando diferentes tendencias en dependencia del grupo de edad, pero se logró observar un claro descenso en la mortalidad por todas las causas desde 1970 a 1974, con excepción de la mortalidad por suicidio [59].

La clave para el análisis de edad-periodo-cohorte es identificar una función estimable que determina de manera única las estimaciones de los

parámetros, para ello recientemente se han generado desarrollos en la metodología APC en bioestadística que han enfatizado la utilidad de funciones estimables que son invariables para la selección de restricciones en los parámetros, entre este tenemos el EI (estimador intrínseco) [60], el cual por un lado parte de la definición de funciones estimables y por otro utiliza la descomposición de la matriz del modelo en valores singulares con el fin de restringir el espacio paramétrico de una forma única [61]. De este modo el EI proporciona estimaciones robustas de las tendencias de los efectos asociados a edad, período y cohorte, determinadas unívocamente por los coeficientes estimados [62].



## **CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA**

### **2.1 Tipo de estudio**

Descriptivo, retrospectivo, longitudinal

### **2.2 Población**

Personas fallecidas en Colombia, con diabetes como causa básica de muerte durante el período 1985-2014, registradas en las bases de datos de mortalidad del DANE: 163600 fallecimientos. La muestra fue de tipo universal. Se incluyeron todos los códigos que se seleccionaron correspondiendo al 041 de Causa homologada, los cuales a su vez son, para CIE-9: 250 y para CIE-10: E10-E14, y por año

### **2.3 Fuente de información**

La fuente de datos fue de tipo secundario. Las tasas de mortalidad por DM fueron calculadas a partir de los registros de mortalidad general del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) colombiano.

### **2.4 Recolección, procesamiento y análisis de la información**

Se eligieron las causas básicas de muerte siguiendo los criterios de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud en su novena versión, entre 1979-1997, y en la décima revisión, a partir de 1998. La población a mitad de año se obtuvo de las proyecciones de población del DANE, desagregada por grupos quinquenales de edad.

Se estimaron tasas de mortalidad por grupos quinquenales de edad a partir de los 0 años y hasta los 80 años y más de edad para el periodo 1985-2014.

El análisis de los datos se hizo mediante la utilización de una herramienta web creada por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, sin un

nombre específico: <https://analysistools.cancer.gov/apc/>, la cual aplica el modelo APC a los datos para estimar los parámetros (tendencias y desviaciones). Los parámetros se combinan para producir funciones que describen las relaciones entre la tasa observada de mortalidad por DM y la edad, el período calendario y la cohorte de nacimiento alcanzados. La herramienta web también calculó la prueba de Wald, que aborda si los cambios en la mortalidad son estadísticamente significativos según la edad, el período y la cohorte. [64]

## 2.5 Pasos realizados para el análisis de los datos

Paso 1:

Se ingresa al aplicativo, se observa la siguiente página de entrada.

<https://analysistools.cancer.gov/apc/>

NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE  
Division of Cancer Epidemiology & Genetics  
BIOSTATISTICS BRANCH

Input Data

Copy and paste ( `cmd/ctt1.v` ) data into table on right or upload a csv with population and count information.

Copy and Paste Data

Upload .CSV File

Seleccionar archivo Ningún archivo seleccionado

Title

Enter Title

Description

Enter Description

Start Year Start Age Interval (Years)

Reference  Default  Manual

Input Age Deviations Per Deviations Coh Deviations Long Age Cross Age Long 2 Cross RR Fitted Temporal Trend

PeriodRR CohortRR Local Drifts

Load Sample 1 Load Sample 2 Load Sample 3

Age	Count	Population	Count	Population	Count	Population

Activar Windows  
Ve a Configuración para activar Window

Paso 2:

Se insertaron los datos desde la tabla de excel, para cada uno de los grupos: general, hombres y mujeres. Se diligenciaron los datos requeridos en la parte izquierda del aplicativo, para esto se especificó: el título del trabajo, el año de inicio (1985) y edad de inicio (0 años), posteriormente el intervalo de años (5) y se procedió a calcular.

**Input Data** Help

Copy and paste ( `cmd+ctrl+v` ) data into table on right or upload a csv with population and count information.

Copy and Paste Data  
 Upload .CSV File [Download Samples](#)

Seleccionar archivo Ningún archivo seleccionado

**Title**  
 Efecto edad, periodo, cohorte en mortalidad por diabetes

**Description**  
 Enter Description

**Start Year** **Start Age** **Interval (Years)**  
 1985 0 5

Reference  Default  Manual

Reset Calculate

**Input** Age Deviations Per Deviations Coh Deviations Long Age Cross Age Long 2 Cross RR Fitted Temporal Trend

PeriodRR CohortRR Local Drifts

[Load Sample 1](#) [Load Sample 2](#) [Load Sample 3](#)

**Efecto edad, periodo, cohorte en mortalidad por diabetes mellitus en Colombia de 1985 a 2014**  
 No description

17 age groups	1985-1989		1990-1994		1995-1999		2000-2004		2005-2009		2010-2014	
	Count	Population	Count	Population	Count	Population	Count	Population	Count	Population	Count	Population
	56	21264844	30	22839132	32	23126323	18	22207397	10	21521857	17	21464955
5-9	29	19435049	17	20915492	16	22317169	13	22715750	13	22040226	9	21392651
10-14	39	17638260	46	19230599	27	20611832	17	21954843	22	22415226	18	21806626
15-19	120	16894720	95	17385839	67	18778725	29	20028399	50	21398283	53	21953256
20-24	129	16167085	142	16511287	133	16784511	97	18001954	98	19282422	83	20814964
25-29	157	14008416	181	15759165	191	15895075	147	16010909	129	17316265	131	18748985
30-34	187	11381736	241	13641471	235	15215349	176	15228410	191	15449882	199	16869436
35-39	228	9120453	291	11082740	320	13210544	255	14694681	258	14798561	285	15105364
40-44	330	7215271	404	8890187	472	10755626	388	12839605	392	14382509	474	14510186
45-49	507	6100361	595	7026958	802	8633186	631	10467663	666	12573059	863	14101981
50-54	821	5347413	985	5898481	1854	6797570	2900	8371097	2347	10194341	1597	12284018
55-59	1241	4555386	1425	5089855	2114	5629030	2671	6525495	2459	8072823	2476	9861387
60-64	1692	3965049	2058	4237461	3162	4753806	3925	5304066	3383	6186028	3345	7672635

**Paso 3:**

La aplicación de manera automática arrojó los resultados: tablas de edad-periodo y cohorte para cada uno de los grupos y las gráficas correspondientes (ver capítulo 3, resultados)

**Input Data** Help

Copy and paste ( `cmd+ctrl+v` ) data into table on right or upload a csv with population and count information.

Copy and Paste Data  
 Upload .CSV File [Download Samples](#)

Seleccionar archivo Ningún archivo seleccionado

**Title**  
 Efecto edad, periodo, cohorte en mortalidad por

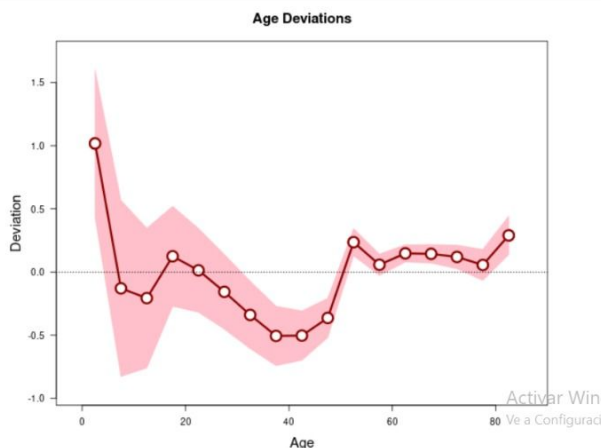
**Description**  
 Created 8/11/2020 20:39:21

**Start Year** **Start Age** **Interval (Years)**  
 1985 0 5

Reference  Default  Manual

**Input** Age Deviations Per Deviations Coh Deviations Long Age Cross Age Long 2 Cross RR

Fitted Temporal Trend PeriodRR CohortRR Local Drifts



Paso 4:

Se obtienen tablas adicionales:

<b>Net Drift</b>					
<b>Net Drift (%/year)</b>	↑↓	<b>CI Lo</b>	↑↓	<b>CI Hi</b>	↑↓
-1.419		-2.116		-0.717	

<b>Wald Tests</b>							
	↑↓	<b>X2</b>	↑↓	<b>df</b>	↑↓	<b>P-Value</b>	↑↓
NetDrift = 0		15.5831		1		0.0001	
All Age Deviations = 0		155.3348		15		0	
All Period Deviations = 0		195.3034		4		0	
All Cohort Deviations = 0		136.8982		20		0	
All Period RR = 1		224.669		5		0	
All Cohort RR = 1		177.9639		21		0	
All Local Drifts = Net Drift		131.5022		17		0	

<b>Coefficients</b>									
	↑↓	<b>Parameter</b>	↑↓	<b>SD</b>	↑↓	<b>CI Lo</b>	↑↓	<b>CI Hi</b>	↑↓
Intercept		-9.905		0.041		-9.986		-9.824	
LAT		0.094		0.004		0.086		0.101	
NetDrift		-0.014		0.004		-0.021		-0.007	
CAT		0.108		0.002		0.103		0.113	

## 2.6 Interpretación de desviaciones

Parámetros y funciones estimados de edad-período-cohorte (APC) calculados por la herramienta web.

Nomenclatura	Interpretación
Deriva neta	APC análogo del cambio porcentual anual estimado (EAPC) en la tasa estandarizada por edad (ASR); componente log-lineal de $FTT(p a_0)$ , $PRR(p p_0)$ y $CRR(c c_0)$
CAT = LAT - Deriva neta	Tendencia de edad transversal; Tendencia log-lineal en $CrossAge(a p_0)$
LAT = CAT + deriva neta	Tendencia de edad longitudinal; Tendencia log-lineal en $LongAge(a c_0)$
Desviaciones de edad, $AD(a)$	Efectos de edad no lineales incorporados en $LongAge(a c_0)$ , $CrossAge(a p_0)$ y $Long2CrossRR(a c_0, p_0)$ ; ortogonal a la tendencia lineal en edad
Desviaciones del periodo, $PD(p)$	Efectos de periodo no lineal incorporados en $FTT(p a_0)$ y $PRR(p p_0)$ ; ortogonal a la tendencia lineal en el periodo
Desviaciones de cohorte, $CD(c)$	Efectos de cohorte no lineales incorporados en $CRR(c c_0)$ y $LocalDrifts(a)$ ; ortogonal a la tendencia lineal en la cohorte (en toda la matriz de tasas)
Tendencias temporales ajustadas, $FTT(p a_0)$	Tasas ajustadas en el grupo de edad de referencia $a_0$ ajustadas por desviaciones de cohortes; APC análogo del ASR
Curva de edad de corte transversal, $CrossAge(a p_0)$	Tasas transversales específicas por edad ajustadas en el periodo de referencia $p_0$ ajustadas por desviaciones de cohortes

[Abrir en una ventana separada](#)

\* Para el modelo APC definido sobre grupos de edad  $A$  y periodos de calendario  $P$  con intervalos iguales. En la herramienta web, el grupo de edad central, el periodo del calendario y la cohorte de nacimiento definen los valores de

Tendencias temporales ajustadas, $FTT(p a_0)$	Tasas ajustadas en el grupo de edad de referencia $a_0$ ajustadas por desviaciones de cohortes; APC análogo del ASR
Curva de edad de corte transversal, $CrossAge(a p_0)$	Tasas transversales específicas por edad ajustadas en el periodo de referencia $p_0$ ajustadas por desviaciones de cohortes
Curva de edad longitudinal, Edad larga $(a c_0)$	Tasas longitudinales específicas por edad ajustadas en la cohorte de referencia $c_0$ ajustadas por desviaciones del periodo
Relación de las curvas de edad longitudinales y transversales $Long2CrossRR(a c_0, p_0)$	Cuantifica la influencia de Net Drift en la historia natural asociada a la edad
Razones de tasas de periodo, $PRR(p p_0)$	Relación de las tasas específicas por edad en el periodo $p$ con respecto al periodo de referencia $p_0$
Razones de tasas de cohorte, $CRR(c c_0)$	Relación de tasas específicas por edad en la cohorte $c$ en relación con la cohorte de referencia $c_0$
Derivas locales, $Derivas locales(a)$	Cambio porcentual anual estimado a lo largo del tiempo específico del grupo de edad $a$

Pruebas de chi-cuadrado de Wald para funciones estimables en el modelo de edad-período-cohorte (APC).

Hipótesis nula	Trascendencia	Grados de libertad
La deriva neta es igual a 0	Las tendencias temporales ajustadas son estables en el tiempo. Las curvas de edad longitudinales y transversales ajustadas son proporcionales.	1
Todas las desviaciones de edad son iguales a 0	Las curvas de edad longitudinales y transversales ajustadas son log-lineales.	$A - 2$
Todas las desviaciones del período son iguales a 0	Las tendencias temporales ajustadas y las razones de tasas de período son log-lineales.	$P - 2$
Todas las desviaciones de la cohorte son iguales a 0	Las razones de tasas de cohorte son log-lineales; todas las derivaciones locales son iguales a la deriva neta.	$C - 2$
Todas las razones de tasas de período son iguales a 1	La deriva neta es 0 y las tendencias temporales ajustadas son constantes; La curva de edad transversal describe el patrón de incidencia de la edad en cada período.	$P - 1$
Todas las proporciones de tasas de cohorte son iguales a 1	La deriva neta es 0 y todas las derivaciones locales son 0; La curva de edad longitudinal describe la incidencia de la edad en cada cohorte.	$C - 1$
Todas las derivaciones	Las tendencias temporales son las mismas en todos los grupos de	$A - 1$ si $A = P$

\* Para el modelo de APC definido sobre grupos de edad  $A$ , períodos de calendario  $P$  y  $C = P + A - 1$  cohortes de nacimiento.

La deriva de la red es quizás el parámetro más importante del modelo APC, por lo que nuestra herramienta web muestra de forma destacada el valor de la deriva, no de los componentes más novedosos de nuestra herramienta web son las desviaciones locales y la prueba de Wald asociada para la heterogeneidad, es por esto que se considera que después de la deriva neta, la prueba de significancia de las derivas locales es el segundo número más importante que surge de un análisis APC.

**La herramienta web**, muestra tanto la curva de razón de tasas de cohorte como la curva de razón de tasas de período incorporan el valor total de la deriva neta. Es importante destacar que, en el software, las desviaciones de la cohorte se construyen para que sean ortogonales a la tendencia lineal en la cohorte en todo el conjunto de tasas observadas. Esta definición asegura

que varios productos de funciones de edad, período y cohorte proporcionados por el software sean matemáticamente equivalentes a las tasas ajustadas. Dado que las tasas ajustadas hacen un seguimiento de las tasas observadas lo más cerca posible, las funciones estimables proporcionadas por el software son más consistentes con los datos observados.

## 2.7 Hipótesis

Hipótesis Nula	Implicación
Todas las desviaciones de edad = 0	Las curvas de edad longitudinales y transversales ajustadas son log-lineales
Todas las desviaciones de período = 0	Las tendencias temporales ajustadas y las tasas de tasas de período son log-lineales
Todas las desviaciones de las cohortes = 0	Las razones de tasas de cohorte son log-lineales.

## 2.8 Aspectos Éticos

Basado en la resolución 8430 de 1983, esta investigación se clasifica como sin riesgos, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos además no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Siguiendo lo antes mencionado, es de vital importancia enfatizar que durante la realización de esta investigación habrá total acogimiento a las Normas de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación.

### CAPÍTULO 3. RESULTADOS

**Tabla 1. Mortalidad por diabetes en Colombia, durante el período 1985 a 2014, por grupos de edad**

Grupos de edad	Tasa cruda por 100.000 por Quinquenio					
	1985 a 1989	1990 a 1994	1995 a 1999	2000 a 2004	2005 a 2009	2010 a 2014
<b>0 a 4</b>	0,3	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1
<b>5 a 9</b>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
<b>10 a 14</b>	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
<b>15 a 19</b>	0,7	0,5	0,4	0,1	0,2	0,2
<b>20 a 24</b>	0,8	0,9	0,8	0,5	0,5	0,4
<b>25 a 29</b>	1,1	1,1	1,2	0,9	0,7	0,7
<b>30 a 34</b>	1,6	1,8	1,5	1,2	1,2	1,2
<b>35 a 39</b>	2,5	2,6	2,4	1,7	1,7	1,9
<b>40 a 44</b>	4,6	4,5	4,4	3,0	2,7	3,3
<b>45 a 49</b>	8,3	8,5	9,3	6,0	5,3	6,1
<b>50 a 54</b>	15,4	16,7	27,3	34,6	23,0	13,0
<b>55 a 59</b>	27,2	28,0	37,6	40,9	30,5	25,1
<b>60 a 64</b>	42,7	48,6	66,5	74,0	54,7	43,6
<b>65 a 69</b>	60,9	64,0	102,1	114,3	93,5	67,7
<b>70 a 74</b>	98,9	91,4	128,7	176,1	139,4	113,5
<b>75 a 79</b>	135,7	140,8	179,3	212,1	212,9	164,8
<b>80 y +</b>	233,4	246,9	325,1	381,8	366,2	359,9

Fuente: DANE, 2019; Ver anexo 3

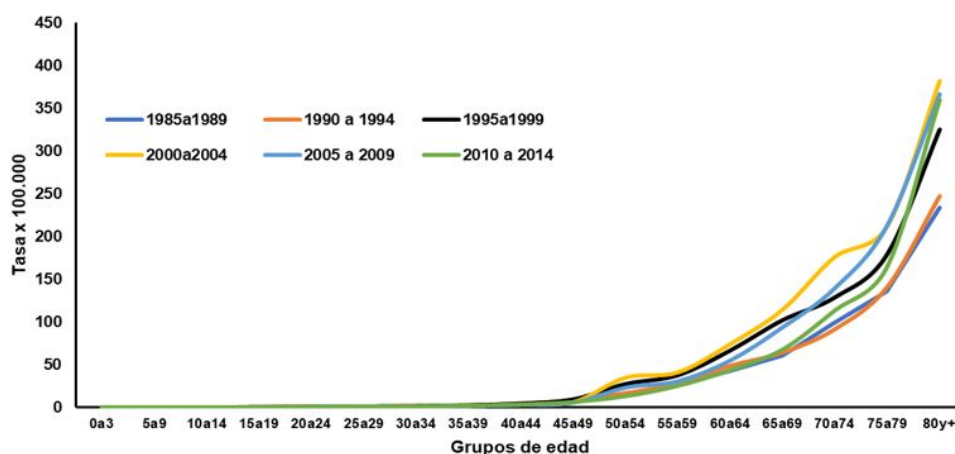
En cada uno de los quinquenios, se observa una relación directamente proporcional entre la edad y las tasas de mortalidad por diabetes, pasando de valores inferiores a uno en los menores de 25 años, hasta llegar a valores superiores a 200 en las personas de 80 años y más. En el grupo etario de 60 a 64 se evidenció un aumento progresivo en las tasas de mortalidad asociados a



la DM hasta alcanzar su cifra más alta (74,0) en el quinquenio correspondiente del 2000 al 2004 para darse posteriormente una disminución en los quinquenios siguientes del 2005 a 2009 y 2010 a 2014 con cifras de 54,7 y 43,6 respectivamente. En el grupo etario de 65 a 69 se mantuvieron tasas de mortalidad con valores por encima de los 60 a lo largo de los quinquenios estudiados hasta alcanzar un valor máximo (114,3) durante el quinquenio de 2000 a 2004. En el grupo de 70 a 74 al igual que en los grupos anteriores se evidenciaron aumentos en las tasas de mortalidad con valores por encima de los 90 y alcanzando la cifra máxima de 176,1 durante el quinquenio de 2000 a 2004. A diferencia de los grupos anteriores, los pertenecientes a los grupos etarios de 74 a 79 años alcanzaron su tasa máxima de mortalidad (212,9) en el quinquenio de 2005 a 2009.

Como se puede observar en la gráfica 1, las más altas tasas de mortalidad por diabetes se concentran predominantemente en personas desde los 60 años, a partir de la cual, estas tasas solo aumentan a medida que aumenta la edad de la población, con especial énfasis en la población del periodo del 2000 al 2004. En el grupo de 80 y más se evidenció la mayor tasa de mortalidad con un valor de 381,8 durante el quinquenio de 2000 a 2004 y en general manteniendo tasas superiores a cualquier otro grupo con cifras por encima de los 200.

**Gráfico 1. Mortalidad por diabetes en Colombia, durante el período 1985 a 2014, por grupos de edad**



Fuente: Tabla 1

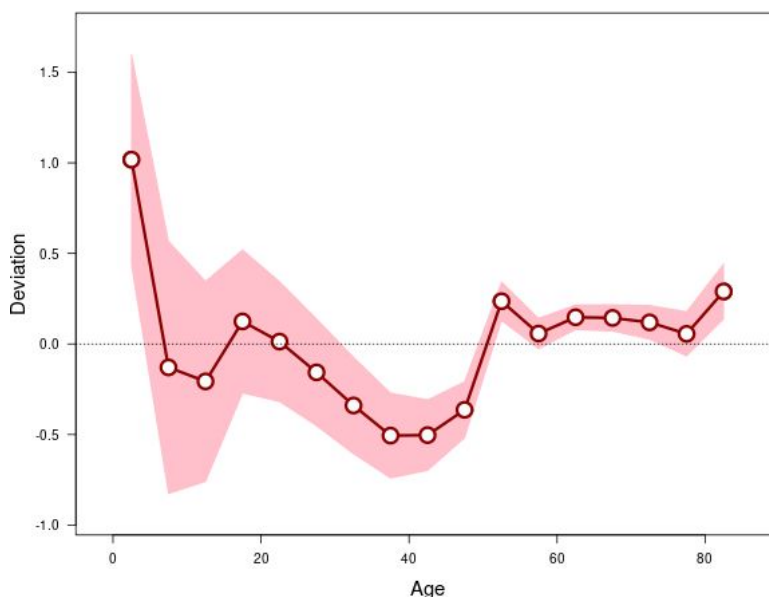
**Tabla 2. Efecto de la edad con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014**

Grupos de edad	Desviación (IC95%)	Grupos de edad	Desviación (IC95%)
<b>0 a 4</b>	1,018 (0,435 - 1,6)	<b>45 a 49</b>	-0,363 (-0,519 - -0,208)
<b>5 a 9</b>	-0,129 (-0,826 - 0,568)	<b>50 a 54</b>	0,236 (0,129 - 0,343)
<b>10 a 14</b>	-0,207 (-0,759 - 0,346)	<b>55 a 59</b>	0,058 (-0,027 - 0,142)
<b>15 a 19</b>	0,124 (-0,271 - 0,52)	<b>60 a 64</b>	0,147 (0,079 - 0,216)
<b>20 a 24</b>	0,013 (-0,318 - 0,344)	<b>65 a 69</b>	0,144 (0,071 - 0,217)
<b>25 a 29</b>	-0,157 (-0,452 - 0,139)	<b>70 a 74</b>	0,119 (0,026 - 0,213)
<b>30 a 34</b>	-0,34 (-0,607 - -0,073)	<b>75 a 79</b>	0,056 (-0,067 - 0,178)
<b>35 a 39</b>	-0,506 (-0,741 - -0,271)	<b>80 y +</b>	0,29 (0,137 - 0,442)
<b>40 a 44</b>	-0,503 (-0,699 - -0,308)		

Fuente: DANE 2019; <https://analysistools.cancer.gov/apc/> 2020

Las desviaciones en la edad, entendidas como los “Efectos no lineales incorporados en el modelo LongAge (Longitudinal Age Curve) (a|c0), CrossAge (Cross-Sectional Age Curve) (a|p0) y Long2CrossRR (Ratio of Longitudinal versus Cross-Sectional Age curves) (a|c0, p0) empleado por el aplicativo del National Cancer Institute de Estados Unidos, mostraron variaciones negativas en los grupos de 5 a 14, y 25 a 49 años y los valores más altos estuvieron en los grupos de 0 a 4 años (1,018), 60 a 64 (0,147) y 65 a 69 (0,144).

**Gráfico 2. Efecto de la edad con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014**



Fuente: DANE 2019; <https://analysistools.cancer.gov/apc/> 2020

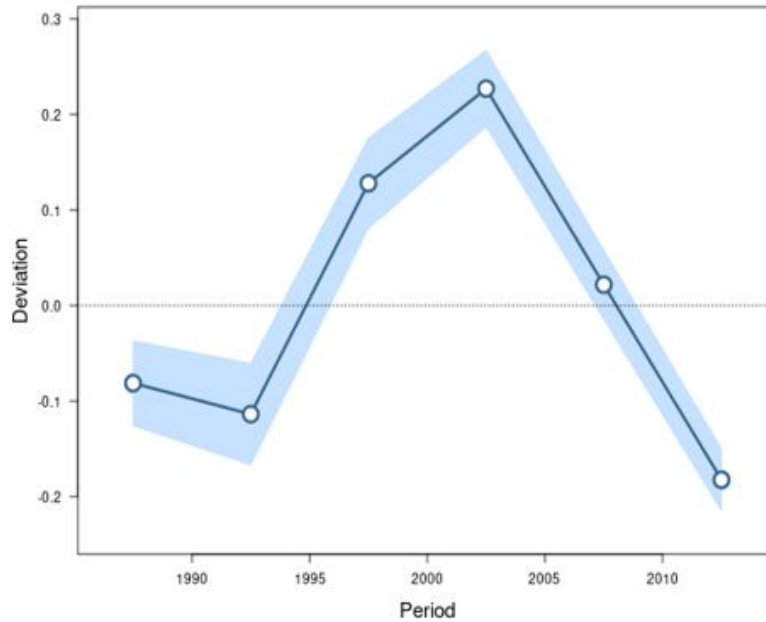
**Tabla 3. Efecto del período con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014**

Período	Desviación (IC95%)
<b>1985 a 1989</b>	-0,081 (-0,126 - -0,037)
<b>1990 a 1994</b>	-0,114 (-0.167 - -0.06)
<b>1995 a 1999</b>	0,128 (0.081 - 0.175)
<b>2000 a 2004</b>	0,227 (0.187 - 0.267)
<b>2005 a 2009</b>	0,022 (-0.015 - 0.058)
<b>2010 a 2014</b>	-0,182 (-0.215 --0.15)

Fuente: DANE 2019; <https://analysistools.cancer.gov/apc/> 2020

Se observa una tendencia al aumento en las desviaciones de los periodos (efectos de período no lineal incorporados en el modelo FTT(Fitted Temporal trends) ( $p|a_0$ ) y PRR (Period Rate Ratios) ( $p|p_0$ ) desarrollado por el National Cancer Institute), pasando de -0,014 en el segundo quinquenio (1990 a 1994) hasta llegar a 0,227 en el cuarto quinquenio (2000 a 2004) y a partir de ahí la tendencia fue al descenso hasta llegar a -0,182 en 2010 a 2014.

**Gráfico 3. Efecto del período con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014**



Fuente: <https://analysistools.cancer.gov/apc/> 2020

**Tabla 4. Efecto de la cohorte de nacimiento con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014**

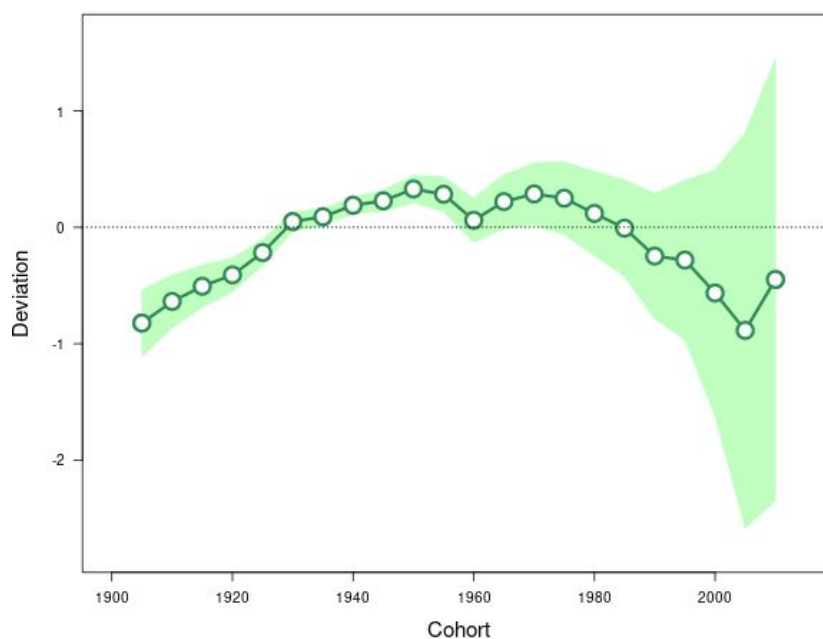
Cohorte	Desviación (IC95%)	Cohorte	Desviación (IC95%)
<b>1905 a 1909</b>	-0,823 (-1,11 - -0,536)	<b>1960 a 1964</b>	0,06 (-0,13 - 0,251)
<b>1910 a 1910</b>	-0,637 (-0,864 - -0,411)	<b>1965 a 1969</b>	0,221 (-0,009 - 0,451)
<b>1915 a 1914</b>	-0,507 (-0,688 - -0,325)	<b>1970 a 1974</b>	0,287 (0,021 - 0,554)
<b>1920 a 1924</b>	-0,409 (-0,553 - -0,265)	<b>1975 a 1979</b>	0,25 (-0,061 - 0,561)
<b>1925 a 1929</b>	-0,217 (-0,328 - -0,105)	<b>1980 a 1989</b>	0,119 (-0,242 -0,481)
<b>1930 a 1934</b>	0,049 (-0,032 - 0,131)	<b>1985 a 1989</b>	-0,007 (-0,422 - 0,408)
<b>1935 a 1939</b>	0,091 (0,021 - 0,16)	<b>1990 a 1994</b>	-0,247 (-0,785 - 0,291)
<b>1940 a 1944</b>	0,189 (0,117 -0,261)	<b>1995 a 1999</b>	-0,281 (-0,965 -0,403)

<b>1945 a 1949</b>	0,228 (0,137 - 0,318)	<b>2000 a 2004</b>	-0,564 (-1,621 - 0,492)
<b>1950 a 1954</b>	0,33 (0,214 - 0,446)	<b>2005 a 2009</b>	-0,886 (-2,586 - 0,814)
<b>1955 a 1959</b>	0,284 (0,134 - 0,434)	<b>2010 a 2014</b>	-0,448 (-2,346 - 1,45)

Fuente: DANE 2019; <https://analysistools.cancer.gov/apc/> 2020

Se observa un incremento progresivo en las desviaciones de las cohortes de nacimiento (entendidas como efectos de cohorte no lineales incorporados en el modelo CRR (Cohort Rate Ratios) ( $c|c_0$ ) y LocalDrifts (Cambio porcentual anual estimado a lo largo del tiempo específico del grupo de edad  $a(a)$ ) desde 1905 (-0,823) hasta 1960 (0,06), y desde 1965 hasta 1975 hubo un pequeño incremento progresivo, para luego descender a -0,886 en la cohorte de 2005, valor que se disminuyó para la cohorte 2010 (-0,448).

**Gráfico 4. Efecto de la cohorte de nacimiento con respecto a la mortalidad por diabetes mellitus en Colombia durante el periodo 1985 a 2014**



Fuente: <https://analysistools.cancer.gov/apc/> 2020

## CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que, en relación a la mortalidad asociada a diabetes durante el período 1985 a 2014, por grupos de edad se evidencia un aumento proporcional tanto en la población general como estratificada por género, encontrándose las cifras más bajas en el grupo etario menor de 25 años mientras que las mayores tasas de mortalidad asociadas se encontraron en mayores de 60 años llegando a cifras máximas en los mayores de 80 años.

Con base en la literatura revisada, un análisis de cohorte de edad-período y punto de unión, encontró que la mortalidad por diabetes disminuyó en los grupos de edad más jóvenes y aumentó en los grupos de mayor edad. [28]

El efecto de la edad sobre la mortalidad de la diabetes muestra las máximas variaciones en los grupos etarios que se encuentran en los extremos de la vida, es decir, personas con rango de edad de 0 a 4 años y 80 y más.

Un análisis APC hecho en México encontró que la DM fue para el año 2010 la primera causa de muerte en esta población con una tasa de mortalidad por cada 10000 adultos de 60 años o más de 154.9 , además de un efecto de la edad constante entre las cohortes de nacimiento y periodo. [56]

Estudios previos han informado que la presencia de diabetes y fragilidad son cada vez más prevalente en el adulto mayor (personas con 65 años y mas) y esta última se asocia con una disminución de la calidad de vida, riesgo de caídas, discapacidad nueva o mayor, hospitalización y aumento de la mortalidad. Todos estos factores afectan el manejo de la diabetes en pacientes mayores. [65,66]

Adicionalmente es importante resaltar que los adultos mayores tienen mayores tasas de mortalidad asociadas a complicaciones tales como infarto

agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad renal en estadio terminal. [67]

Todos estos son factores que pueden tener un impacto en el efecto de la edad sobre la mortalidad y explican porqué en este grupo etario se encontraron una de las variaciones más altas.

Un estudio en Noruega, cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre la mortalidad por todas las causas y el sexo, la edad en el momento del diagnóstico y el año del diagnóstico en pacientes noruegos con diabetes de inicio en la infancia, encontró que la mortalidad sigue siendo de tres a cuatro veces mayor en las personas con diabetes de inicio en la infancia en comparación con la población general además que la tasa de mortalidad también fue mayor en las personas de 10 a 14 años en el momento del diagnóstico en comparación con las de 0 a 9 años en el momento del diagnóstico (2,57 / 1.000 frente a 1,36 / 1.000; razón de tasas 1,90; IC del 95%: 1,47; 2,43;  $p < 0,001$ ). Esto porque a pesar de los avances en el tratamiento, la diabetes tipo 1 todavía se asocia con un riesgo considerable de mortalidad prematura, como resultado de complicaciones tanto agudas como crónicas. [53]

El efecto del periodo muestra un aumento progresivo hasta alcanzar una cifra máxima durante el quinquenio 2000 a 2004 y a partir de ahí se evidencia una disminución en los siguientes quinquenios estudiados, esto podría ser explicado por la implementación de la Resolución 412 de 2000, la cual retoma las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida de obligatorio cumplimiento y adopta las normas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica, detección temprana y atención de enfermedades de interés en salud pública como la DM que es una enfermedad de alta prevalencia en el país.

Un estudio realizado en China encontró que durante el período de observación (1990-2017), el RR de la incidencia de diabetes aumentó en 1,29 y 1,36 veces en hombres y mujeres y en general, el efecto del período neto sobre la diabetes mostró que la incidencia y la mortalidad de la diabetes aumentaron con el paso del tiempo, esto secundaria a los cambios nutricionales y los estilos de vida sedentarios, factores que podrían ser las principales causas de la epidemia de diabetes en China. [28]

En México un estudio evidenció que durante la primera mitad de la década de 1980 hubo un incremento de las tasas de mortalidad asociadas a DM pero luego esta disminuye a partir de la segunda mitad del mismo año, posteriormente, a partir de los primeros años de la década de 1990, se genera un ligero incremento de dicha tasa. [56]

En el caso de Colombia según una investigación en el que se estudiaron los determinantes macroeconómicos de las dinámicas de la pobreza durante el periodo 2002-2012 con datos recopilados de las bases del DANE se evidenció que durante el tiempo de estudio el mayor porcentaje de pobreza se presentó en el año 2002, siendo del 49,7%. [69] Otro aspecto que se destaca dentro de las posibles causas de la pobreza es la fecundidad adolescente, la cual ha venido en aumento, llegando a niveles del 16 % para el año 2000. [70]

Otro factor que puede influenciar los resultados obtenidos en este proyecto se relaciona con la inequidad la cual, según un estudio realizado se vio afectada por el aumento de la tasa de desempleo que pasó de 9.8% en 1991 al 20.1% en el 2000. [71]

El efecto de cohorte sobre la mortalidad de la diabetes mostró una tendencia creciente hasta el año 1960 donde se evidencia el comienzo de una actividad decreciente para luego repuntar las cifras a partir de las cohorte del 2010, esto en contraposición a lo que se observó en un estudio



en China en el cual por medio de un estudio APC se estudiaron las tendencias de mortalidad por DM durante el periodo de el efecto de cohorte presentó que el riesgo de incidencia disminuyó continuamente desde la cohorte de nacimiento de 1912-1916 a la cohorte de nacimiento de 1982-1986 y, posteriormente, no mostró cambios materiales de la cohorte de nacimiento de 1982-1986 a la de 2012-2016, mientras que el RR de mortalidad disminuyó en 91,16% y 90,99% en hombres y mujeres, respectivamente, este comportamiento decreciente, podría ser explicado porque las cohortes de nacimientos más recientes recibieron una buena educación y tenían una mayor conciencia de la salud y la prevención de enfermedades, en comparación con las cohortes de nacimientos anteriores. [28]

Un estudio en Hong Kong, donde se tomaron las cifras de las muertes por DM y las cifras de población de 1976 a 2010, observó que el riesgo de muerte por diabetes se redujo para las cohortes de nacimientos a principios de la década de 1930 mientras que las personas cuyo nacimiento se dio en la década de 1960 tuvieron un mayor riesgo de muerte, esto secundario a la epidemia de obesidad que tuvo lugar durante ese periodo. [51]

En México los efectos de la cohorte en las tasas muestran un incremento en el riesgo de muerte en la generación nacida en 1920, respecto a las inmediatamente precedentes y posteriores. Se observa que los riesgos relativos son mucho mayores para las generaciones más jóvenes, lo cual podría estar relacionado con los nuevos estilos de vida. El porcentaje de incremento anual en la tasa para los efectos de la cohorte es de 3.09 %. [56]

En Finlandia, un estudio evidenció una tasa de mortalidad por DM1 estandarizada de 3,6 en la cohorte de inicio temprano (0 - 14 años) y 2,8 en la cohorte de inicio tardío (15 - 29 años). La tasa de mortalidad estandarizada a los 20 años de duración de la diabetes en la cohorte de inicio temprano disminuyó de 3,5 en los pacientes diagnosticados en

1970-1974 a 1,9 en los diagnosticados en 1985-1989. Por el contrario, la tasa de mortalidad estandarizada en la cohorte de inicio tardío aumentó de 1,4 en los diagnosticados en 1970-1974 a 2,9 en los diagnosticados en 1985-1989, esto debido a complicaciones crónicas de la diabetes además que la mortalidad por causas relacionadas con el alcohol y las drogas aumentó en la cohorte de aparición tardía y representó el 39% de las muertes durante los primeros 20 años de diabetes. [55]

Como posibles limitaciones, es necesario indicar que la herramienta web creada por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, la cual se empleó para hacer el análisis APC, no produce gráficos descriptivos estándar, ya que estos pueden ser generados por muchas otras aplicaciones de software, incluido Excel.

Otra limitante de este estudio es el difícil registro de la DM como causa principal de defunción de los pacientes, ya que usualmente se registra dicha mortalidad como consecuencia de complicaciones de la DM como son el infarto agudo del miocardio, insuficiencia renal crónica y accidente cerebrovascular, lo cual pudiera generar un subregistro de la mortalidad por esta enfermedad, especialmente si no se tiene descripción de las causas subyacentes o de los antecedentes en la cadena de mortalidad. Así mismo, no es posible distinguir entre DM tipo 1 o tipo 2 en las bases del DANE.

## **CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Las variables de edad, periodo y cohorte de nacimiento tuvieron un efecto significativo ( $P=0.0001$ ) en la mortalidad por diabetes mellitus, como se pudo observar en las diferentes gráficas y tablas en este estudio. Los periodos más actuales presentan una tendencia progresiva hacia la disminución de la mortalidad por diabetes (por lo que podrían considerarse factores protectores) y con una concentración de la mortalidad en los extremos de la vida, es decir, de 0 a 4 años y de 80 y más años de edad, mientras que los grupos de edad entre los 25 hasta los 49 años mostraron ser factores protectores para la mortalidad por DM, en cuanto a los cohortes de nacimiento, han mostrado un descenso progresivo en los cohortes más actuales, pero el último cohorte estudiado (2010) mostró un aumento importante.

Debido a que la diabetes es una enfermedad de primera importancia a nivel mundial, no solo por su frecuencia sino porque son múltiples las complicaciones y enfermedades macrovasculares en la diabetes que están asociadas a ella, que representan altos costos en salud tanto para el Estado como para las familias, es por esto la importancia de su intervención desde las etapas iniciales de la enfermedad.

En los resultados obtenidos en el estudio APC de mortalidad por DM se evidenció un descenso continuo en los cohortes de nacimiento en cuanto a su prevalencia, se notó como en el último quinquenio evaluado reflejó un aumento significativo, es por esto que las recomendaciones a futuro de este trabajo están orientadas a mejorar el enfoque multidisciplinario que requiere esta patología, así mismo hacer mayor énfasis en la importancia de hacer prevención primaria en la población más vulnerable para tratar ya sea de tratar de impedir su aparición o controlar de una manera oportuna para evitar las complicaciones mayormente asociadas

Hay que señalar la importancia de intervenciones desde los determinantes macroeconómicos de las dinámicas de la pobreza, que condicionan desigualdad en todo el territorio nacional contribuyendo de cierta forma a peores manejos e intervenciones de la enfermedad, ya que los altos índices de pobreza y desempleo condicionan a que las personas consuman dietas poco saludables y dediquen pocas horas a la realización de actividad física.

Además recomendaciones sobre todo encaminadas para personas que no son diabéticas, pero que tienen factores de riesgo la importancia de convencer aquellas personas fumadoras que dejen de hacerlo, intervenciones en la dieta para control de la obesidad, control de la dislipidemia, disminuir el consumo de sal, proteínas y alcohol y la importancia del consumo de fibras solubles, la importancia de realizar actividad física ya que se ha demostrado que reduce una serie de factores aterogénicos, cifras de tensión arterial y mejora la sensibilidad a la insulina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz R, Fuentes O, Gutiérrez O, Garay R, Águila O. Nefropatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2. Rev cubana med [revista en Internet]. 2011 [citado 20 Oct 2011];50(1):[aprox. 12p]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232011000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000100003&lng=es)
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th edn <http://www.diabetesatlas.org> (2016)
3. Gil-Velázquez L, Sil-Acosta M, Elia R. Domínguez-Sánchez, Torres-Arreola L, Medina-Chávez J. Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc.;51(1):104-19 (2013)
4. Roper N, Bilous R, Kelly W, Unwin N, Connolly V. Mortalidad por causa específica en una población con diabetes: South Tees Diabetes Mortality Study . Diabetes Care; 25 : 43 – 48 (2002)
5. Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A. Colaboración de factores de riesgo emergentes Diabetes mellitus, glucosa en ayunas y riesgo de muerte por causa específica . N Engl J Med ; 364 : 829 – 84. (2011)
6. Sen A. Mortality as an indicator of economic success and failure. Econ J.;108:1-25. (1998)
7. Departamento Nacional de Estadística DANE. Estadísticas vitales (EEVV) año 2016-2017 [internet]. Bogotá DC: Gobierno de Colombia; 2018. [consultado el 27 ago 2019]. disponible en: [https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/bt\\_estadisticasvitales\\_2017pre-28marzo-2018.pdf](https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/bt_estadisticasvitales_2017pre-28marzo-2018.pdf)
8. International diabetes federation. IDF diabetes atlas 8-edition: international diabetes federation. 2017. [consultado el 27 agosto 2019]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/across-the-globe.html>
9. Zimmet P, Magliano D, Herman W y Shaw J. Diabetes: a 21st century challenge. Lancet Diabetes & Endocrinology, The, 2014-01-01, Volumen 2, Número 1, Páginas 56-6
10. Mathers C, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 3(11):e442. (2006)
11. Agencia de Salud Pública de Canadá. Sistema Canadiense de Vigilancia de Enfermedades Crónicas aportados por provincias y territorios. Gobierno de Canadá; 2017. [consultado el 9 de septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/publichealth/services/publications/diseases-conditions/diabetes-canada-highlights-chronic-disease-surveillance-system.html>
12. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative prevalence and incidence of diabetes mellitus in Germany, 2009-2015. Central Research Institute of Ambulatory Health Care in Germany (Zi). Versorgungsatlas Report No. 17/03. Berlin 2017. DOI: 10.20364/VA-17.03. URL: [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/79/VA-79-Abstract\\_EN\\_Final.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Abstract_EN_Final.pdf)

13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Statistics Report, 2017 Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. p. 1-20. (2017)
14. Frank B. Hu: Globalización de la diabetes El papel de la dieta, el estilo de vida y los genes. *Diabetes Care*, Jun; 34 (6): 1249 – 1257 (2011)
15. Gil-Velázquez L, Sil-Acosta M, Elia R. Domínguez-Sánchez, Torres-Arreola L, Medina-Chávez J. Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*;51(1):104-19 (2013)
16. H Vargas Uricoeche, L. Casas Figueroa. Epidemiology of diabetes mellitus in South America: The experience of Colombia. *Clínica e investigación en Arteriosclerosis*. Volume 28, Issue 5, September–October, Pages 245-256, (2016)
17. Fondo colombiano de enfermedades de alto costo. Boletín de información técnica especializada de la cuenta de alto costo .Bogotá D.C. Volumen 4, número 17. 2018. Disponible en: [https://www.cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/14\\_de\\_Noviembre\\_de\\_2018\\_Dia\\_Mundial\\_de\\_la\\_Diabetes.pdf](https://www.cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/14_de_Noviembre_de_2018_Dia_Mundial_de_la_Diabetes.pdf)
18. Dirección de Epidemiología y Demografía. Análisis de situación de salud (ASIS) año 2017. Bogotá DC: Gobierno de Colombia; 2018. [consultado el 8 Sep 2019, disponible en : <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-nacional-2017.pdf>
19. Dirección de Epidemiología y Demografía. Análisis de situación de salud (ASIS) año 2017. Bogotá DC: Gobierno de Colombia; 2018. [consultado el 8 Octubre 2019, disponible en : <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-nacional-2017.pdf>
20. Departamento Nacional de Estadística DANE. Estadísticas vitales (EEVV) año 2016-2017 [internet]. Bogotá DC: Gobierno de Colombia; 2018. [consultado el 27 agosto 2019]. disponible en: [https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/bt\\_estadisticasvitales\\_2017pre-28-marzo-2018.pdf](https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/bt_estadisticasvitales_2017pre-28-marzo-2018.pdf)
21. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis De Situación De Salud (ASIS) Colombia, 2017. Bogotá D.C., Colombia: Imprenta Nacional de Colombia; p. 141. (2019)
22. Secretaría Distrital de Salud Pública Barranquilla. Análisis de Situación de Salud con el Modelo de los Determinantes Sociales de Salud 2017. Distrito de Barranquilla: Alcaldía de Barranquilla; p. 68-72. (2019)
23. González, J. Walker, J, & Einarson, T. Cost-of-illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 26(1), 2009.
24. Organización mundial de la salud. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. Ginebra, Suiza: WHO Document Production Services; 2019 p. 20-33. Available from:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=F8FBD262A7F903B313198F37FEDD4E49?sequence=1>

25. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la prevención y el control de las enfermedades crónicas no transmisibles en las Américas 2013-2019 [Internet]. Washington, D.C., EE. UU: Unidad de Comunicación (CMU) de la Organización Panamericana de la Salud; 2019 p. 6. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/plan-accion-prevencion-control-ent-americas.pdf>

26. Yang Y. Trends in US adult chronic disease mortality, 1960-1999: age, period, and cohort variations. *Demography*. 2008;45:387-416.

27. Yang Y, Land K. *Age-Period-Cohort Analysis: New Models, Methods, and Empirical Applications*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2013.

28. Liu X., Yu C., Wang Y., Bi Y., Liu, Y. and Zhang Z. . Trends in the Incidence and Mortality of Diabetes in China from 1990 to 2017: A Joinpoint and Age-Period-Cohort Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(1), p.158. (2019)

29. Jin-Won K, Yun-mi S, Hye pronto P, John S, Ho K and Sung-il C. Effects of Age, Time Period, and Birth Cohort on the Prevalence of Diabetes and Obesity in Korean Men. *Diabetes Care*; 31(2): 255-260 (2018).

30. Roper N, Bilous R, Kelly W, Unwin N, Connolly V. Mortalidad por causa específica en una población con diabetes: South Tees Diabetes Mortality Study . *Diabetes Care*; 25 : 43 – 48 (2002)

31. Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A. Colaboración de factores de riesgo emergentes Diabetes mellitus, glucosa en ayunas y riesgo de muerte por causa específica . *N Engl J Med* ; 364 : 829 – 84. (2011)

32. Castillo J, *Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)*, Bogotá, Colombia, [consultado el 27 de agosto 2019]. Disponible en: [https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia\\_de\\_la\\_Diabetes\\_Mellitus\\_Ti\\_po\\_2\\_J\\_Castillo.pdf](https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Ti_po_2_J_Castillo.pdf)

33. Cervantes R, Presno J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2013. 21 (3), 98-106.

34. Bandyopadhyay A, Aljada A, Dandona P. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in immunology* . 2004. 25(1), 4-7.

35. WHO, G. *WHO methods for life expectancy and healthy life expectancy*. 2014

36. United Nations Population Division. *World population prospects the 2012 revision. Highlights and Advance Tables*. Nueva York: Naciones Unidas; 2013.

37. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000 –2012. *Global health estimates technical paper WHO/HIS/HSI/GHE/2014.7*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2014.

38. Singh G, Danaei G, Farzadfar F, Stevens G, Woodward M, Wormser D, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS. One.* 2013. 8(7),e65174.
39. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS. Med.* 2008. 5 (7), e152 .
40. Danaei G, Lu, Singh G , Carnahan E , Stevens G, Cowan M, ... & Khang Y. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2014.2(8),634– 647.
41. Noncommunicable diseases progress monitor, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2015.
42. Mission and Vision. Medford, Massachusetts: Management Sciences for Health; 2015.
43. Willi C, Bodenmann P, Ghali W, Faris P, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association.* 2007. 298(22), 2654–2664.
44. Luo J, Rossouw J, Tong E, Giovino G, Lee C, Chen C, et al. Smoking and diabetes: does the increased risk ever go away? *American Journal of Epidemiology.* 2013. 178(6), 937–945.
45. Vargas H y Casas L. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clin Investig Arterioscler.* 2016. 28(5), 245-256.
46. Agudelo M. Dávila C. Carga de la mortalidad por diabetes mellitus en América Latina 2000-2011: los casos de Argentina, Chile, Colombia y México. *Gaceta Sanitaria.* 2015. 29(3), 172-177.
47. Age-Period-Cohort Analysis | Columbia University Mailman School of Public Health [Internet]. Mailman.columbia.edu. 2019 [citado 23 Septiembre 2019]. disponible en: <https://www.mailman.columbia.edu/research/population-health-methods/age-period-cohort-analysis>
48. R. Holford T. Age - Period- cohort Analysis. *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online.* 2005. p. 1-25.
49. Pacheco E, Blanco M, Análisis del efecto edad-periodo-cohorte en el nivel de participación económica de tres cohortes de mujeres mexicanas. *Papeles de Población.* 2005. 11(43), 79-103.
50. Aamodt G, Lars S, Pål R, Njølstad, Oddmund S, Geir J, Spatiotemporal Trends and Age-Period-Cohort Modeling of the Incidence of Type 1 Diabetes Among Children Aged <15 Years in Norway 1973–1982 and 1989–2003, *Diabetes Care* 2007. Recuperado de <https://care.diabetesjournals.org/content/30/4/884>
51. Irene O. Wong B. Schooling C, Vulnerability to diabetes in Chinese: an age–period–cohort analysis, Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1047279714004529>



52. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Llácer Gil A, Pérez J, Medrano MJ, Boix R, Diez M, González P, Navas A, Almazán J, Jiménez MT, Cuesta JP, TENDENCIAS DE LA MORTALIDAD EN ESPAÑA. 1952-1996, Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del periodo de muerte, recuperado de:  
[https://repisalud.isciii.es/bitstream/20.500.12105/4972/1/Tendenciasdelamortalidad\\_2002.p](https://repisalud.isciii.es/bitstream/20.500.12105/4972/1/Tendenciasdelamortalidad_2002.p)
53. Gagnum V, Stene L, Sandvik L, Morten W. Fagerland, Pål R. Njølstad, Joner G, Skriverhaug T. All-cause mortality in a nationwide cohort of childhood-onset diabetes in Norway 1973–2013. Volume 58, Issue 8, pp 1779–1786. (2015)
54. Frank D. Gilliland, Owen C, Susan S. Gilliland, and Janette S. Carter. Temporal Trends in Diabetes Mortality among American Indians and Hispanics in New Mexico: Birth Cohort and Period Effects. *American Journal of Epidemiology*. Vol 145, No 5. (1997).
55. Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH. Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: nationwide population based cohort study. *BMJ*;343:d5364. (2011)
56. Rojas Huerta AV, Agudelo Botero M. Análisis edad-periodo-cohorte de la mortalidad por las causas de los adultos mayores en México. VI Congreso de la Asociación Latinoamericana de Población. (2014).
57. Feltbower G, McKinney A, Parslow C, Stephenson R, & Bodansky J. *Type 1 diabetes in Yorkshire, UK: time trends in 0-14 and 15-29-year-olds, age at onset and age-period-cohort modelling*. *Diabetic Medicine*, 20(6), 437–441. (2003)
58. Li Y, Kou C, Bai W, Hua W, Yu W, Song Y et al. Trends in Diabetes Mortality by Gender in Urban and Rural Areas in China From 2003 to 2012: An Age-Period-Cohort Analysis. *Asia Pacific Journal of Public Health* [Internet]. [cited 24 October 2019];31(3):238-245.(2019) Available from: <https://doi.org/10.1177/1010539519841288>
59. Tang T, Kurashina S. Age, period and cohort analysis of trends in mortality from major diseases in Japan, 1955 to 1979: Peculiarity of the cohort born in the early Showa Era. *Statistics in Medicine* [Internet]. [cited 24 October 2019];6(6):709-726. (1987) Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.4780060608>
60. ang Y, Schulhofer-Wohl S, Wenjiang J. Fu and Kenneth C. Land. The Intrinsic Estimator for Age-Period-Cohort Analysis: What It Is and How to Use It. *American Journal of Sociology*, Vol. 113, No. 6 May, pp. 1697-1736. (2008)
61. Yang Y, Fu W, Land KC. A Methodological Comparison of Age-Period-Cohort Models: The Intrinsic Estimator and Conventional Generalized Linear Models. *Sociol Methodol*. 34:75-110. (2004)
62. Fu WJ, Hall P, Rohan TE. Age-Period-Cohort Analysis: Structure Estimators, Estimability, Sensitivity, and Asymptotics [technical report]. Department of Epidemiology, Michigan State University (2004).
63. Segi M. y Kurihara M. Cancer Mortality ,for Selected Sites it7 24 Countries. 1964-1965. Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japón. (1968)

64. Rosenberg PS, Check DP, Anderson WF. Una herramienta web para el análisis de cohorte de edad-período de incidencia de cáncer y tasas de mortalidad. *Biomarcadores de Epidemiol de Cáncer Prev.* [Internet]. 2014 [cited 4 Agosto 2020]; 23(11): 2296-2302. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0300>
65. Cobo A, Vázquez LA, Reviriego J, Rodríguez-Mañas. Impact of frailty in older patients with diabetes mellitus: An overview.. *L Endocrinol Nutr.* 63 (6): 291-303. (2016)
66. Chi MJ, Liang CK, Lee WJ, Peng LN, Chou MY, Chen LK. Association of New-Onset Diabetes Mellitus in Older People and Mortality in Taiwan: A 10-Year Nationwide Population-Based Study. *J Nutr Health Envejecimiento*; 21 (2): 227-232. (2017)
67. Gregg E , Li Y , Wang J , et al. Cambios en las complicaciones relacionadas con la diabetes en los Estados Unidos, 1990-2010 . *N Engl J Med*; 370 : 1514 – 1523 ( 2014)
68. Resolución N° 412 del 2000. Ministerio de Salud, Bogotá, Colombia, 25 de febrero de 2000. Recuperado de: [http://www.saludpereira.gov.co/medios/Resoluci%C3%B3n\\_412\\_de\\_2000.pdf](http://www.saludpereira.gov.co/medios/Resoluci%C3%B3n_412_de_2000.pdf)
69. Barrientos J, Ramírez S, Tabares E. Sobre la dinámica de la pobreza en Colombia, 2002-2012. *Revista de economía del caribe*, No 15. 2015. Recuperado de: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/economia/article/view/7524/7253>
70. López, H. & Núñez, J. (2007). Pobreza y desigualdad en Colombia: Diagnóstico y estrategias. Misión para el diseño de una estrategia para la reducción de la pobreza y la desigualdad (MERPD). Bogotá: DNP.
71. Ramirez R. & Rodriguez J. Pobreza en Colombia: Tipos de medición y evolución de políticas entre los años 1950 y 2000. *estud.gerenc.* [online]. vol.18, n.85. 2002 [cited 2020-11-04], pp.81-107. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-59232002000400004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-59232002000400004)
72. Hastings, D., et al. El Análisis Cohorte: Su Lógica y Utilidad. *Revista Mexicana De Sociología*; vol. 40, página 304. (1978)
73. RAE, definición periodo. Consultado el 7 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://dle.rae.es/per%C3%ADodo>
74. RAE, definición edad. Consultado el 7 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad>

## ANEXOS

### ANEXO 1. Cuadro de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Indicadores
Cohorte de nacimiento	Conjunto de personas nacidas durante un mismo intervalo de tiempo[72]	Cuantitativo	Intervalo	....1920 a 1924, 1925 a 1929...
Periodo	Espacio de tiempo que incluye toda la duración de algo. [73]	Cuantitativo	Intervalo	1985 a 1989 1990 a 1994 1995 a 1999 2000 a 2004 2005 a 2009 2010 a 2014
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. [74]	Cuantitativo	Razón	0- 4 años 5-9 años ..... 80 y más

### ANEXO 2. Aspectos administrativos

#### RECURSOS HUMANOS

Investigadores:

- Alison Brochero Niebles
- Mario Escobar Paramo
- Paula Salcedo Caamaño

Asesor:

- Rusvelt Vargas Moranth

#### PRESUPUESTO

Rubro	Valor
Personal	\$12.000.000
Gastos en transporte	\$800.000
Insumos	\$2.000.000
Otros	\$3.000.000
Total	\$17.800.000

## CRONOGRAMA

	Meses												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Definición del tema	■												
Planteamiento del problema	■												
Propuesta	■	■											
Anteproyecto			■	■	■	■	■						
Recolección y procesamiento de datos								■	■	■			
Análisis de la información											■		
Informe final											■		

### ANEXO 3. Fallecimientos por DM y población en riesgo, por edad y quinquenio

Edad	Quinquenio											
	1985 a 1989		1990 a 1994		1995 a 1999		2000 a 2004		2005 a 2009		2010 a 2014	
	N°	Pob.	N°	Pob.	N°	Pob.	N°	Pob.	N°	Pob.	N°	Pob.
0 a 4	56	21264844	30	22839132	32	23126323	18	22207397	10	21521857	17	21464955
5 a 9	29	19435049	17	20915492	16	22317169	13	22715750	13	22040226	9	21392651
10 a 14	39	17638260	46	19230599	27	20611832	17	21954843	22	22415226	18	21806626
15 a 19	120	16884720	95	17385839	67	18778725	29	20028399	50	21398283	53	21953256
20 a 24	129	16167085	142	16511287	133	16784511	97	18001954	98	19282422	83	20814964
25 a 29	157	14008416	181	15759165	191	15895075	147	16010909	129	17316265	131	18748985
30 a 34	187	11381736	241	13641471	235	15215349	176	15228410	191	15449882	199	16869436
35 a 39	228	9120453	291	11082740	320	13210544	255	14694681	258	14798561	285	15105364
40 a 44	330	7215271	404	8890187	472	10755626	388	12839605	392	14382509	474	14510186
45 a 49	507	6100361	595	7026958	802	8633186	631	10467663	666	12573059	863	14101981
50 a 54	821	5347413	985	5898481	1854	6797570	2900	8371097	2347	10194341	1597	12284018
55 a 59	1241	4555386	1425	5089855	2114	5629030	2671	6525495	2459	8072823	2476	9861387
60 a 64	1692	3965049	2058	4237461	3162	4753806	3925	5304066	3383	6186028	3345	7672635
65 a 69	1903	3122749	2265	3540417	3905	3823083	4970	4348841	4564	4880342	3875	5722631
70 a 74	2068	2091492	2407	2632780	3860	3000052	5858	3325769	5339	3830341	4852	4273076
75 a 79	1744	1284744	2232	1585180	3719	2074381	5196	2449944	5571	2616831	5240	3180084
80 y +	2264	970185	3149	1275501	5478	1684917	8326	2180553	9860	2692460	11361	3156649