

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

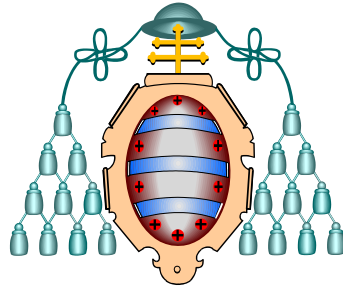
**Prevalencia de Alteraciones del Metabolismo  
Hidrocarbonado en Pacientes Sometidos a  
Intervencionismo Coronario Percutáneo**

Jesús María de la Hera Galarza

Programa de doctorado: Anatomía radiológica humana por TC y RM

Departamento de Morfología y Biología Celular

Tesis Doctoral, 2013



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

**Prevalencia de Alteraciones del Metabolismo  
Hidrocarbonado en Pacientes Sometidos a  
Intervencionismo Coronario Percutáneo**

Jesús María de la Hera Galarza

Programa de doctorado: Anatomía radiológica humana por TC y RM

Departamento de Morfología y Biología Celular

Tesis Doctoral, 2013

La presente tesis doctoral se financió tras resultar premiado el proyecto inicial con una Beca de Investigación Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en 2005.



El manuscrito “*De la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, Lozano I, Barriales-Villa R, Hevia S, Martín JS, Alvarez F, Morís C. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2009;30:2614-21*” que es parte integrante de esta tesis doctoral resultó galardonado con el Premio de la Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología al Mejor Artículo Publicado en una Revista de habla inglesa 2010.



El manuscrito “*De la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García-Ruiz JM, Fernández-Cimadevilla OC, Carro A, Avanzas P, Torres F, Bayón J, Menéndez T, Jiménez-Navarro M, Delgado E. Performance of glycated hemoglobin and a risk model for detection of unknown diabetes in coronary patients Rev Esp Cardiol 2011;64:759-65*” que es parte integrante de esta tesis doctoral resultó galardonado con el Premio de la Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología al Mejor Artículo Publicado en Revista Española de Cardiología 2012.





*“It is much more important to know what sort of a patient has a disease than what sort  
of a disease a patient has”*

Sir William Osler



## **Agradecimientos**

Muchas veces he pensado completar esta sección de la presente Tesis Doctoral con un sentido y profundo “Gracias a todos” por el riesgo de no satisfacer con palabras ese agradecimiento sincero y real hacia muchas personas y por dejar a algunas injustamente olvidadas. A pesar de eso creo debo nombrar a algunas de ellas.

Mi agradecimiento inicial a todo el grupo humano de los servicios de Cardiología, Endocrinología y Laboratorio del HUCA que me acompañó en esta aventura iniciada en 2005. En Cardiología no puedo dejar de destacar a José Manuel García Ruiz, Ernesto Hernández Martín y José Miguel Vegas Valle que estuvieron conmigo desde el principio cuando todo era un proyecto de investigación y en Endocrinología debo dar las gracias a Teresa Menéndez, colaboradora eficaz y una de las bases del proyecto.

A mis Directores de Tesis, y amigos, Elías Delgado y Alfonso López Muñiz, gracias por vuestra colaboración y disposición sincera desde el principio.

Quiero terminar estos agradecimientos con mi esfera más cercana, la familiar. Iciar y Ana, gracias por la comprensión y el apoyo constante. Espero compensar las horas robadas como padre y esposo y dedicadas a la realización de esta ilusión personal.



**A mis Padres, Jesús y Ana,**

sin cuyo esfuerzo esta aventura nunca hubiera sido posible



# Índice

<b>Abreviaturas y siglas.....</b>	<b>9</b>
<b>1. RESUMEN/SUMMARY.....</b>	<b>11</b>
1.1 Resumen.....	13
1.2 Summary.....	17
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>21</b>
2.1 Prevalencia de diabetes oculta e incidencia de nueva diabetes en población coronaria: estudios iniciales.....	23
2.2 ¿Cuál es el mejor método diagnóstico de diabetes?: Datos de población general.....	27
2.2.1 Criterios Organización Mundial de la Salud	
2.2.2 Criterios American Diabetes Association	
2.2.3 Razones para un diagnóstico precoz de diabetes	
2.2.4 Estrategia diagnóstica de diabetes: Modelos de riesgo	
2.3 ¿Es útil el control de la glucemia para disminuir los eventos macrovasculares?.....	35
2.3.1 Riesgo cardiovascular y control glucémico en prediabetes	
2.3.2 Control glucémico intensivo en diabetes: Resultados de ACCORD, ADVANCE Y VADT	
2.3.3 Control global intensivo en diabetes: Resultados STENO-2, ¿La mejor opción?	

2.4 Impacto de la diabetes sobre el intervencionismo coronario percutáneo.....	47
2.4.1 Fisiopatología del Intervencionismo Coronario Percutáneo en población diabética	
2.4.2 Resultados a corto plazo	
2.4.3 Resultados a largo plazo	
2.4.4 Factores determinantes en la evolución del Intervencionismo Coronario Percutáneo en diabéticos	
2.4.5 ¿Influye la presencia de diabetes oculta en los resultados del Intervencionismo Coronario Percutáneo?	
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>59</b>
<b>4. PUBLICACIONES.....</b>	<b>63</b>
4.1 Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients undergo percutaneous coronary intervention.....	65
4.2 Rendimiento de la glucohemoglobina y un modelo de riesgo para la detección de diabetes desconocida en pacientes coronarios.....	67
4.3 Sobrecarga oral de glucosa como herramienta para la mejora tras intervencionismo coronario percutáneo.....	69
4.4 Real incidence of diabetes mellitus in a coronary disease population.	71
4.5 Informe con el factor de impacto de las publicaciones presentadas...	73



<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>75</b>
5.1 Prevalencia de diabetes oculta en población coronaria.....	77
5.1.1 Análisis de nuestros resultados y comparativa con otras series	
5.1.2 Implicaciones clínicas: oportunidad para la prevención secundaria	
5.2 Implicaciones de la presencia de diabetes oculta en el intervencionismo coronario percutáneo.....	83
5.2.1 Influencia del estadio del metabolismo hidrocarbonado en el intervencionismo coronario percutáneo	
5.2.2 Influencia del control glucémico durante el procedimiento de intervencionismo coronario percutáneo	
5.3 ¿Cuál es la mejor herramienta diagnóstica de diabetes oculta en población coronaria?.....	95
5.4 ¿Se debe realizar sobrecarga oral sistemática?: Papel de la hemoglobina glicosilada y utilidad de modelos predictores de riesgo.....	99
5.5 Control de la glucemia en población coronaria: ¿terapia intensiva o terapia precoz?.....	103
5.6 Incidencia real de nueva diabetes en población coronaria: nuestros resultados.....	105
5.7 Análisis de los anexos.....	109
<b>6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS.....</b>	<b>111</b>
6.1 Conclusiones.....	113
6.2 Conclusions.....	115
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>117</b>

<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>139</b>
8.1 Síndrome metabólico, diabetes y enfermedad coronaria: una relación muy frecuente.....	141
8.2 Alteraciones de la homeostasia de la glucosa y síndrome coronario agudo.....	143
8.3 Test de sobrecarga oral de glucosa y síndrome coronario agudo.....	145

# Índice de tablas y figuras

## Tablas

<b>Tabla 1.</b> Prevalencia de diabetes oculta en IAM.....	24
<b>Tabla 2.</b> ACCORD: Seguimiento a 5 años.....	39
<b>Tabla 3.</b> Prevalencia de diabetes oculta en población coronaria.....	78

## Figuras

<b>Figura 1.</b> Resultados de China Heart Survey.....	26
<b>Figura 2.</b> Atlas International Diabetes Federation 2012.....	30
<b>Figura 3.</b> Algoritmo australiano de detección de diabetes.....	34
<b>Figura 4.</b> ACCORD: Niveles de A1c en ambos brazos.....	38
<b>Figura 5.</b> ACCORD: Resultados en mortalidad.....	38
<b>Figura 6.</b> VADT: Niveles de A1c en ambos brazos.....	41
<b>Figura 7.</b> VADT: Resultados del objetivo primario.....	41
<b>Figura 8.</b> STENO: Niveles alcanzados de prevención secundaria.....	44
<b>Figura 9.</b> STENO: Objetivo primario.....	44
<b>Figura 10.</b> STENO-2: Resultados a largo plazo.....	45
<b>Figura 11.</b> Factores moduladores de la enfermedad coronaria en diabéticos.....	47
<b>Figura 12.</b> Resultados intrahospitalarios de ICP según estatus glucémico.....	50
<b>Figura 13.</b> Necesidad de revascularización de lesión diana con stent de sirolimus según estatus glucémico.....	51

<b>Figura 14.</b> Eventos tras ICP con stent convencional en diabéticos.....	52
<b>Figura 15.</b> Eventos tras ICP con stent recubierto en diabéticos.....	53
<b>Figura 16.</b> ISAR-SWEET: Resultados de IAM y muerte.....	56
<b>Figura 17.</b> ISAR-SWEET: Resultados en restenosis y nueva revascularización..	57
<b>Figura 18.</b> Correlación de la glucemia al ingreso en terciles con resultados de la SOG al alta hospitalaria.....	80
<b>Figura 19.</b> Predictores de diabetes oculta.....	81
<b>Figura 20.</b> Resultados a 3 años de ICP en población con diabetes oculta.....	84
<b>Figura 21.</b> Prevención secundaria tras ICP.....	86
<b>Figura 22.</b> Mortalidad tras ICP según estatus glucémico.....	87
<b>Figura 23.</b> Curva Kaplan-Meier de mortalidad tras ICP según estatus glucémico.	88
<b>Figura 24.</b> Kaplan-Meier en población con ICP: influencia de A1c en mortalidad.....	91
<b>Figura 25.</b> Kaplan-Meier en población con ICP: influencia de glucemia de estrés en mortalidad.....	91
<b>Figura 26.</b> Estado del metabolismo hidrogenado según SOG vs glucemia basal.....	96
<b>Figura 27.</b> Curva ROC de un modelo de predicción de diabetes oculta.....	100
<b>Figura 28.</b> Diagrama de flujo de la población estudiada y sometida a ICP.....	105
<b>Figura 29.</b> Curvas de mortalidad acumulada en población general asturiana según su estado glucémico.....	107

## **ABREVIATURAS Y SIGLAS**



## Abreviaturas y siglas

<b>A1c</b>	Hemoglobina Glicosilada
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>AUC</b>	Area Under Curve
<b>DMO</b>	Diabetes oculta
<b>GB</b>	Glucemia Basal
<b>Glu-2h</b>	Glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa
<b>IAM</b>	Infarto Agudo de Miocardio
<b>ICP</b>	Intervencionismo Coronario Percutáneo
<b>MACE</b>	Major Adverse Coronary Events
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PFGA</b>	Productos finales de glicación avanzada
<b>RAG</b>	Regulación Anormal de la Glucosa
<b>SOG</b>	Sobrecarga Oral de Glucosa
<b>SM</b>	Síndrome metabólico
<b>TA</b>	Tensión Arterial
<b>VI</b>	Ventrículo izquierdo





# **1. RESUMEN/SUMMARY**



## 1.1 Resumen

Esta tesis doctoral recoge la experiencia, el trabajo y los resultados de varios años de investigación y colaboración de un grupo multidisciplinar de profesionales (cardiólogos, endocrinólogos y enfermería de educación diabetológica). Surge el proyecto en 2005 tras la constatación de 4 hechos: 1) Trabajos preliminares nos informan de una elevada prevalencia de diabetes oculta entre la población coronaria; 2) Falta de consenso sobre la herramienta más eficaz para el diagnóstico de diabetes oculta; 3) Ausencia de datos consistentes sobre el manejo óptimo de la glucemia en pacientes con enfermedad coronaria establecida y 4) Los peores resultados obtenidos en los pacientes diabéticos tras revascularización coronaria percutánea.

En la primera parte de esta Tesis Doctoral se analizó la prevalencia y el impacto clínico de la diabetes oculta en una serie de 580 pacientes consecutivos sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. Para ello se realizó analítica completa que incluía sobrecarga oral de glucosa y hemoglobina glicosilada a todos los pacientes sin diabetes conocida (n=338). Se observó como la prevalencia de diabetes en esta población es muy alta (45%), de los cuales el 35% eran diabéticos ocultos. Por otro lado los eventos cardiovasculares mayores a 1 año sólo resultaron peores en los pacientes con diabetes establecida. En eventos cardiovasculares mayores la diabetes oculta no se diferenciaba significativamente del estado prediabético y la normogluemia.

En otro trabajo se analizó la rentabilidad diagnóstica de los diferentes medios para diagnosticar diabetes oculta en esta misma población. Se observó como la glucemia basal diagnosticó el 25,3% de los casos, la hemoglobina glicosilada el 7,6% y la sobrecarga oral de glucosa el 67,1%. Mediante un análisis de regresión logística se creó un modelo predictor de diabetes oculta con un área bajo la curva ROC de 0,80 (IC

95%, 0,74-0,87). Definimos un punto de corte  $>6$  del modelo como el de mayor sensibilidad/especificidad y que nos permite realizando sólo la sobrecarga oral de glucosa al 31% de la población, localizar al 83% del total de diabéticos ocultos (sensibilidad 75%, especificidad 73%, valor predictivo positivo 40% y valor predictivo negativo 93%).

En la tercera publicación se muestran los resultados de un estudio observacional, no aleatorizado. Se analiza el impacto de una actuación intensiva del grupo multidisciplinar sobre los pacientes sin diabetes conocida que corresponden a nuestra área sanitaria y se comparan con el resto, grupo control atendido por sus médicos responsables. Dentro de las limitaciones del tamaño muestral y el tipo de estudio, se observa como al cabo de 1 año el grupo multidisciplinar consigue: 1) Mejoría de la prevención secundaria óptima con mayor porcentaje de uso de cuádruple terapia; 2) Menores cifras de tensión arterial y LDL-colesterol; 3) Disminución de la prevalencia de síndrome metabólico y 4) Disminución de un combinado de eventos cardiovasculares.

Por último, un seguimiento medio de 3,13 años con realización de nueva sobrecarga oral de glucosa nos ha permitido conocer que la incidencia real de diabetes en esta población coronaria es de 43,6 nuevos casos por mil personas y año y que ésta sube a 70,5 si se parte de un estado prediabético. Se creó otro modelo de riesgo que nos permite localizar a los pacientes con más riesgo de desarrollo de nueva diabetes en el seguimiento.

En resumen, esta línea de trabajo nos ha permitido demostrar como la prevalencia de diabetes oculta y el desarrollo de nueva diabetes en el seguimiento es muy alta en población coronaria. La presencia de diabetes oculta no tiene impacto clínico si estos pacientes son sometidos a revascularización percutánea. La sobrecarga

oral de glucosa es la mejor herramienta diagnóstica, pero se puede optimizar su uso mediante modelos de riesgo. Y por último, datos observacionales nos permiten sugerir que una actuación temprana e intensiva puede ser eficaz en esta población.



## 1.2 Summary

This dissertation summarizes the experience, work and results of several years of research and collaboration of a multidisciplinary team of professionals (cardiologists, endocrinologists and diabetes nurse educator). This project was initiated in 2005 based on four facts: 1) preliminary studies have reported a high prevalence of unknown diabetes among a population with coronary disease, 2) lack of consensus about the most effective tool for the diagnosis of unknown diabetes, 3) absence of consistent data regarding the optimal management of blood glucose in patients with established coronary disease, and 4) the poor results obtained in diabetic patients after percutaneous coronary revascularization.

In the first part of this dissertation we studied the prevalence and the clinical impact of unknown diabetes in a cohort of 580 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. To achieve this aim, a complete analysis including oral glucose tolerance test and glycated hemoglobin was performed in all patients without prior diagnosis of diabetes ( $n = 338$ ). It was observed that the prevalence of diabetes was very high in this population (45%), of which 35% were unknown diabetics. Besides, major cardiovascular events at one-year follow-up only were worse in patients with established diabetes, while there were not significant differences between unknown diabetic, prediabetic and normoglycemic patients.

In the next study, we compared the diagnostic value of different approaches for diagnosing unknown diabetes in the same coronary population. Fasting plasma glucose identified 25.3% of diagnosed cases, 7.6% were identified by glycated hemoglobin whereas the remaining 67.1% were diagnosed through the oral glucose tolerance test. Using logistic regression analysis we developed a risk score to predict unknown

diabetes with an area under the ROC curve of 0.80 (95% CI, 0.74 to 0.87). We defined a cut-off  $> 6$  due to the maximal sum of its sensitivity and specificity, and it allowed us to locate 83% of all unknown diabetics just performing the oral glucose tolerance test to 31% of the population (sensitivity 75%, specificity 73%, positive predictive value 40% and negative predictive value 93%).

In the third publication we show the results of an observational, not randomized study. We analyzed the clinical impact of an intensive multidisciplinary treatment offered by our hospital on unknown diabetic patients, compared with the remaining patients from other hospitals who received standard medical treatment and served as the control group. Despite the limitations of the study, such as small sample size and the study design, we observed that after one-year follow-up, the multidisciplinary approach can achieve positive results as: 1) improved optimization of secondary prevention, with increased use of quadruple therapy, 2) lower blood pressure and LDL-cholesterol levels, 3) decreased prevalence of metabolic syndrome and 4) a decrease in combined cardiovascular events.

Finally, oral glucose tolerance test after a mean follow-up of 3.13 years stated that the real incidence of new-onset diabetes in this coronary population was 43.6 new cases per 1.000 person-years and, increasing to 70.5 new cases per 1.000 person-years when a prediabetic status was present. Then, we created a valid risk score model to determinate the risk for developing new diabetes during the follow-up.

In conclusion, this line of research has allowed us to demonstrate that the prevalence of unknown diabetes as well as the incidence of new-onset diabetes are very high in a coronary population. The presence of unknown diabetes has no clinical impact on patients who underwent percutaneous revascularization. The oral glucose tolerance test is the best diagnostic tool, but its indication can be optimized using risk score



models. Finally, our observational data suggest that an early and intensive treatment can be effective in this population.



## **2. INTRODUCCIÓN**



## **2.1 Prevalencia de diabetes oculta e incidencia de nueva diabetes en población coronaria: estudios iniciales**

Derivado de los datos de grandes estudios poblacionales, desde hace mucho tiempo es conocido que los individuos que padecen diabetes, e incluso si se encuentran en rango de prediabetes, presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (1,2). En las fases de agudización coronaria, cuando se presenta un infarto agudo de miocardio (IAM), el riesgo de muerte se multiplica en los pacientes diabéticos frente a los no diabéticos (3).

La situación inversa, si los individuos con enfermedad coronaria presentan mayor riesgo o una prevalencia aumentada de diabetes oculta (DMO), es mucho menos conocida y los datos más concluyentes se han ido conociendo en los últimos años. Datos iniciales sobre este aspecto se remontan a 1986 cuando Oswald G et al (4) realizan una de las primeras publicaciones sobre la denominada hiperglucemia de estrés en el IAM. En el metanálisis de Capes SE et al (5) se concluye que la presencia de hiperglucemia de estrés cuatriplica el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes sin diabetes conocida que ingresan por IAM. Hasta ese momento la teoría principal era que la hiperglucemia de estrés era consecuencia del tamaño y severidad del IAM, pero es el artículo de Norhammar AM et al (6) en 1999 donde por primera vez se especula si la glucemia al ingreso en el IAM no sólo manifiesta la severidad del IAM sino que también puede ser la expresión de una hipotética regulación anormal de la glucosa (RAG) subyacente.

Años más tarde es el propio grupo de Norhammar AM (7) el que publica en 2002 el primer trabajo prospectivo sobre la hipótesis de una prevalencia elevada de DMO y RAG en pacientes que han sufrido un IAM. Se realizó sobrecarga oral de glucosa (SOG) a 181 pacientes consecutivos con IAM y sin diabetes conocida, durante el ingreso hospitalario y se repitió a los 3 meses. Los resultados que obtuvieron se muestran en la siguiente tabla:

	<b>At discharge (n=164)</b>		<b>3 months after discharge (n=144)</b>	
	<b>Number (%)</b>	<b>95% CI</b>	<b>Number (%)</b>	<b>95% CI</b>
<b>Glucose profile</b>				
Normal glucose tolerance	55 (34%)	26–41	50 (35%)	27–42
Impaired glucose tolerance	58 (35%)	28–43	58 (40%)	32–48
Diabetes mellitus	51 (31%)	24–38	36 (25%)	18–32

**Table 2: Prevalence of glucose abnormalities at discharge and 3 months after discharge in patients with myocardial infarction**

**Tabla 1:** Prevalencia de RAG en IAM al alta hospitalaria y a los 3 meses

Se observa como el 31% de la población presenta criterios de DMO al alta hospitalaria y persisten un 25% a los 3 meses. Esto implica que los criterios de DMO se mantienen a los 3 meses en una parte elevada de los pacientes con criterios de DMO durante el ingreso hospitalario y por ello no se pueden atribuir a hiperglucemia de estrés durante el IAM y sí a una RAG subyacente en esta población.

En el Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart (8), se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional para conocer el metabolismo glucídico de 4196 pacientes coronarios (57% angina estable y 43% con síndrome coronario agudo)

correspondientes a 35 países. El 31% tenían ya un diagnóstico conocido de diabetes. Se realizó SOG al 56% de los pacientes sin diabetes conocida. Se objetivó DMO en el 22% de los agudos y en el 14% de los estables y prediabetes en el 36% y 37%, respectivamente. La menor prevalencia encontrada de DMO respecto al estudio de Norhammar se atribuyó al menor uso de SOG. Un estudio de diseño similar es el China Heart Survey (9) donde se estudiaron 3513 pacientes hospitalizados por enfermedad coronaria (35% estables y 65% agudos). La prevalencia de diabetes conocida era del 32,8% y se consiguió realizar SOG al total de los pacientes sin diabetes conocida. En éstos se objetivó un 26,9% de DMO y un 37,3% de prediabetes.

El resumen de estos 3 trabajos pioneros es que la prevalencia de RAG en general y de DMO, en particular, es muy elevada en la población coronaria. Este hallazgo se demuestra en fases agudas o en pacientes estables, aunque las tasas son algo más elevadas en los primeros. Otra conclusión relevante es que la SOG es la herramienta fundamental para localizar las situaciones de RAG y DMO en la población coronaria. En el estudio de Norhammar A et al (7), mediante SOG se diagnosticó de DMO al 31% de la población al alta hospitalaria y al 25% a los 3 meses. Si se usaba sólo el criterio de glucemia basal (GB), las tasas caían al 10% y 13%, respectivamente. En el Euro Heart Survey (8) sin el uso de SOG, dos tercios de los pacientes con RAG permanecerían sin diagnosticar. En el China Heart Survey (9), la SOG quintuplica el número de diagnósticos de DMO (pasan del 5,3% al 26,9%) y los prediabéticos pasan del 4,7% al 37,3%, como se observa en la siguiente tabla. La última aportación de estos estudios es que el uso de SOG y el localizar situaciones de DMO y RAG nos permitirían implementar estrategias para ralentizar estos estadios iniciales de anormalidad del metabolismo glucídico e intensificar la prevención secundaria.

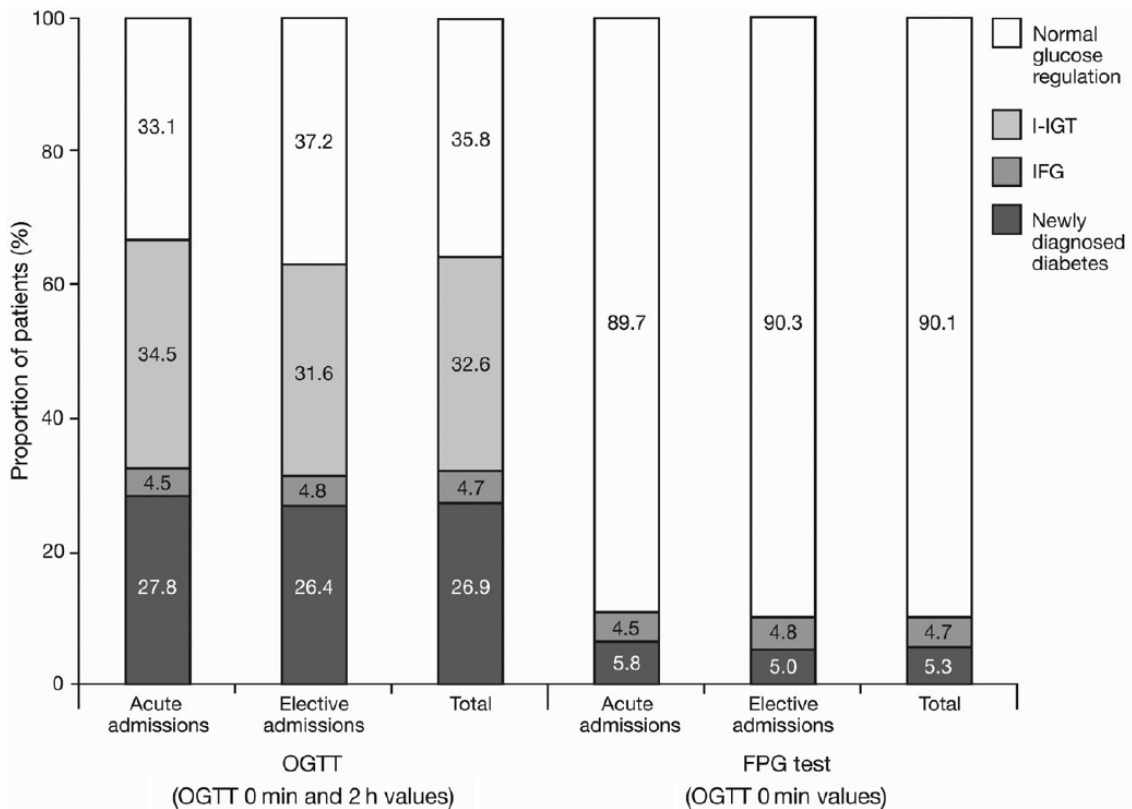


Figure 2 Comparison of glucometabolic state determined by OGTT (OGTT 0 min and 2 h values) and FPG test (OGTT 0 min values only).

**Figura 1:** Resultados diagn3sticos del China Heart Survey utilizando SOG vs glucemia basal

En lo que respecta a incidencia de nueva diabetes en poblaci3n coronaria los datos actualmente conocidos son muy escasos. En un estudio italiano de pacientes que haba sufrido un IAM se observ3 que los nuevos casos de diabetes eran mucho mayores que en poblaci3n general (10). En este estudio se monitorizaron exclusivamente las glucemias basales. Falta un proyecto donde se intente profundizar en la incidencia real de nueva diabetes en esta poblaci3n mediante seguimiento con SOG.



## 2.2 ¿Cual es el mejor método diagnóstico de diabetes?:

### Datos de población general

El término diabetes mellitus se refiere a una anomalía del metabolismo de los hidratos de carbono que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, la hiperglucemia. Se asocia a un deterioro parcial o total de la secreción de insulina y puede incluir diferentes grados de resistencia periférica a la acción de la insulina.

El diagnóstico de diabetes se realiza fácilmente cuando el paciente desarrolla los síntomas típicos de la hiperglucemia (polidipsia, poliuria y pérdida de peso) y se objetiva una glucemia (no necesariamente basal) superior o igual a 200 mg/dl. El resto de los criterios diagnósticos se han establecido en base a una correlación entre unos puntos de corte de glucemia y el desarrollo de microangiopatía diabética, específicamente de retinopatía diabética. Estos puntos de corte han ido variando a lo largo del tiempo y hoy en día no son iguales entre todas las sociedades científicas.

#### 2.2.1 Criterios Organización Mundial de la Salud

Básicamente los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no han variado desde 1998 (11) :

- ✓ Diabetes:  $GB \geq 126$  mg/dl o Glucemia a las 2 horas de SOG (Glu-2h)  $\geq 200$  mg/dl
- ✓ Intolerancia a la glucosa (ITG):  $GB < 126$  mg/dl y Glu-2h  $\geq 140$  pero  $< 200$  mg/dl
- ✓ Glucemia basal alterada (GBA): GB entre 110 y 125 mg/dl y Glu-2h  $< 140$  mg/dl
- ✓ Normalidad:  $GB < 110$  mg/dl y Glu-2h  $< 140$  mg/dl

## 2.2.2 Criterios American Diabetes Association

La última modificación relevante se realizó en 2010 con la incorporación de la Hemoglobina Glicosilada (A1c) como criterio diagnóstico de diabetes (12). Los nuevos criterios de la American Diabetes Association (ADA) quedaron de la siguiente manera:

- ✓ Diabetes:  $GB \geq 126$  mg/dl o Glucemia a las 2 horas de SOG (Glu-2h)  $\geq 200$  mg/dl o  $A1c \geq 6,5\%$
- ✓ Riesgo de diabetes o prediabetes
  - Intolerancia a la glucosa: Glu-2h  $\geq 140$  pero  $< 200$  mg/dl
  - Glucemia basal alterada: GB entre 100 y 125 mg/dl
  - A1c entre 5,7 y 6,4%
- ✓ Normalidad:  $GB < 100$  mg/dl y  $Glu-2h < 140$  mg/dl y  $A1c < 5,7\%$

En 2011 la OMS acepta que un valor de  $A1c \geq 6,5\%$  es válido como criterio diagnóstico de diabetes, pero un valor de  $A1c < 6,5\%$  de manera aislada no puede excluir la presencia de diabetes (13).

Podemos observar como existen algunas diferencias en los criterios diagnósticos de ambas sociedades (OMS y ADA), pero éstos se concentran en el diagnóstico de GBA. La ADA lo considera cuando GB es  $\geq 100$  mg/dl y la OMS si  $\geq 110$  mg/dl. Se ha discutido mucho si los nuevos criterios ADA crean “artificialmente” una pandemia de prediabetes, pero en la experiencia de nuestro grupo y según los datos derivados del estudio ASTURIAS (población general) el valor propuesto por la ADA identifica mucho mejor a los pacientes con riesgo de desarrollar diabetes en el futuro (14).

En ausencia de clínica sintomática de hiperglucemia, tanto con criterios OMS como con criterios ADA, se debe confirmar el diagnóstico de diabetes con otra nueva extracción sanguínea. Esto es debido a que tanto con GB como con SOG puede existir variabilidad en los resultados y llevar a errores diagnósticos, tal como quedó demostrado con los resultados del NHANES III (15).

### **2.2.3 Razones para un diagnóstico precoz de diabetes**

Son 4 las razones principales para proponer un diagnóstico precoz de diabetes:

a) Estamos asistiendo a una verdadera epidemia mundial de diabetes y es actualmente uno de los principales problemas de salud pública, b) Los pacientes en riesgo de diabetes pueden evolucionar en un porcentaje alto y a gran velocidad a situaciones de diabetes establecida, c) El riesgo cardiovascular de la diabetes es un continuum, ya se demostrado impacto pronóstico en situaciones de prediabetes y, d) El control precoz de la hiperglucemia ha demostrado efectos beneficiosos. A continuación ampliamos detalles de estas razones.

La diabetes es actualmente epidémica. La epidemia afecta tanto a países desarrollados como a los países emergentes, y la prevalencia mundial esperada para 2030 es alarmante (16). En Estados Unidos la prevalencia de diabetes en población general (mayores de 18 años) en 2001 era del 7,9% y la tasa de obesidad del 20,9% (17). En 2011 afectaba a 25,8 millones de personas y se estima que el 35% de la población adulta presenta prediabetes (79 millones de norteamericanos) (18). En España datos recientes del estudio Dia@bet.es confirman una prevalencia de diabetes del 13,8% (de ellos la mitad desconocida) y que un 30% de la población presenta criterios de RAG (19). Los datos más recientes se encuentran recogidos en la página web de la Internacional Diabetes Federation (20) e informan que en 2012 existían 371 millones de

diabéticos en todo el mundo y para el 2030 la cifra esperada era de 552 millones (ver figura 2). El incremento de la diabetes se atribuye principalmente a cambios en los estilos de vida que resultan en sobrepeso, obesidad y disminución de la actividad física. Estos cambios asociados a una predisposición genética, aumentan la resistencia a la insulina, lo cual deteriora progresivamente las células beta pancreáticas y resultan finalmente en la aparición de hiperglucemia.

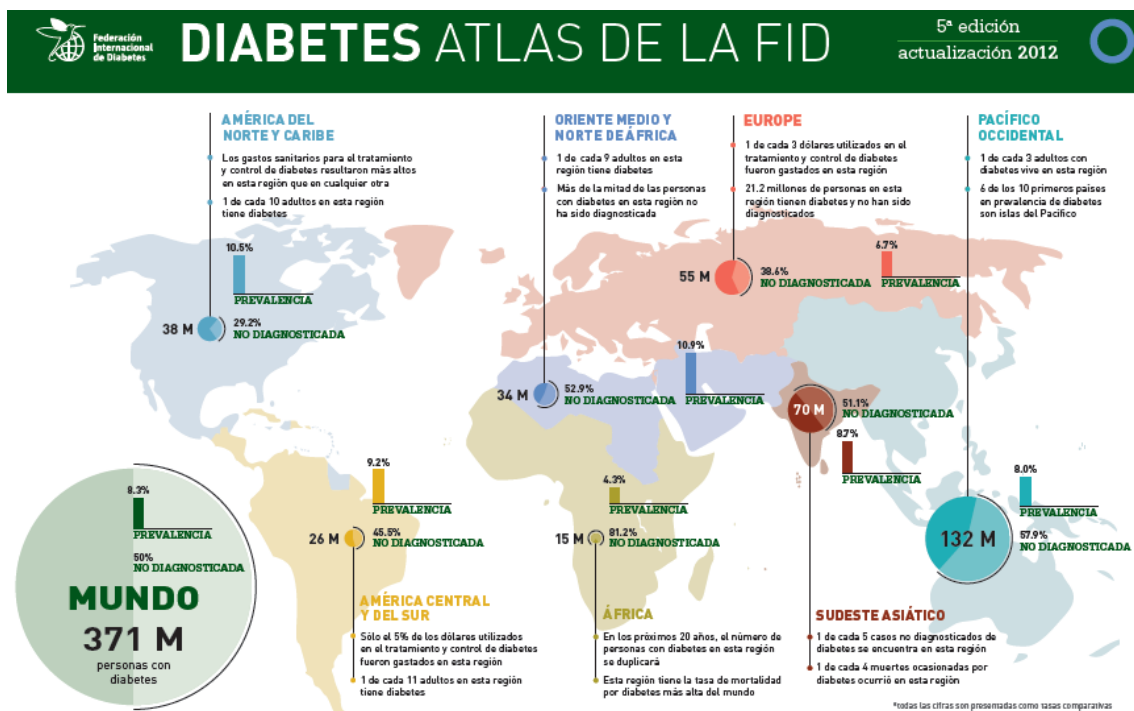


Figura 2: Atlas de International Diabetes Federation 2012

Los individuos con GBA o ITG (riesgo de diabetes según ADA) pueden progresar a diabetes establecida, pero la historia natural de ambas puede ser variable. Se estima que un 25% de estos sujetos desarrollarán diabetes en un plazo de 3 ó 5 años,

aunque otros factores como la mayor edad, el sobrepeso y la presencia de factores de riesgo cardiovascular puede aumentar esa tasa (21).

Debe reconocerse que el riesgo cardiovascular derivado de la presencia de una RAG es un continuum. Los valores arbitrarios de glucemia que las sociedades científicas han consensuado para definir la presencia de diabetes nos informan del punto de corte con mejor sensibilidad-especificidad para desarrollar retinopatía diabética pero eso no implica que valores inferiores a ese corte no tengan ningún riesgo cardiovascular. Este es progresivo según aumenta el grado de disturbio metabólico. Debido a su diferente patogénesis (mayor resistencia hepática a la insulina en la GBA y resistencia muscular a la insulina en ITG), el riesgo de desarrollo de diabetes y el riesgo cardiovascular parece diferir en ambas situaciones. Algunos estudios parecen informar de un mayor riesgo relativo de desarrollo de diabetes en la glucemia basal alterada (14) mientras los que presentan ITG generalmente no desarrollan microangiopatía (22) pero si que presentan mayor riesgo de complicaciones macrovasculares, como la enfermedad coronaria (23–25).

El ensayo clínico que demostró la eficacia de un control intensivo y precoz de la glucemia es el publicado por el grupo UKPDS en 1998 (26). Se randomizaron 3867 pacientes (edad media 54 años) con nuevo diagnóstico de diabetes a un grupo de control intensivo de glucemia (sulfonilureas y/o insulina) y otro grupo control con tratamiento convencional con un seguimiento de 10 años. Se consiguió una reducción significativa del 12% de un combinado de eventos relacionado con diabetes, con especial relevancia en los eventos microvasculares (reducción del 25%) y sin reducción significativa en los eventos macrovasculares, aunque éstos si que se demostraron posteriormente en un seguimiento a muy largo plazo (27). Es este estudio el que ha marcado la pauta durante muchos años para avalar un diagnóstico precoz y un control intensivo de la glucemia en

diabetes. Debe reseñarse que control intensivo de la glucemia se refiere a una A1c promedio del 7% y que sólo se mejoró la nefropatía y la retinopatía, sin disminución de la incidencia de infarto de miocardio a medio plazo.

#### **2.2.4 Estrategia diagnóstica de diabetes: Modelos de riesgo**

Debido a la creciente y elevada prevalencia de diabetes se publicado diferentes estrategias (modelos de riesgo) para su diagnóstico en programas de salud pública. No pretende esta tesis doctoral realizar un análisis pormenorizado de los diferentes modelos de riesgo para detección de diabetes pero debe reconocerse que éstos deberían incluir análisis sobre su logística de implantación y aplicación en el mundo real con un adecuado coste-beneficio y no todos los programas propuestos cumplen estas premisas.

A la hora de escoger que método analítico escoger, la mayoría de las estrategias se decantan por la GB al ser ésta un método analítico sencillo, presente en todos los laboratorios y con una aceptable reproducibilidad (15). La SOG aporta un mayor número de diagnósticos pero presenta menor reproducibilidad (28,29) además de ser más complejo logísticamente hablando para los pacientes y los laboratorios. La principal limitación de la A1c era su coste y la falta de estandarización en cuanto al método de cálculo. Este último problema se ha resuelto al incorporar progresivamente todos los laboratorios el método NGSP tal como propuso un comité de expertos (30).

Multitud de modelos predictores se han propuesto para cuantificar el riesgo de diabetes. En las excelentes revisiones de Noble et al (31) y Abbasi et al (32) se reconoce que pueden ser útiles pero tienen importantes limitaciones: a) Sólo son aplicables para una determinada población; b) Presentan buenos resultados globales pero pueden presentar fallos en la aplicación individual a un sujeto específico y c) La gran mayoría no aportan un programa posterior en el cual la aplicación del modelo se siga de otra

acción posterior en el cual se mejoren los resultados (en desarrollo de diabetes o en morbimortalidad). En nuestro conocimiento, únicamente el programa finlandés de detección de diabetes y su acción posterior en cambios en estilo de vida han reducido el riesgo de desarrollar diabetes (33).

Existen diferentes modelos de riesgo, desde los más simples basados únicamente en variables clínicas sin datos de laboratorio (34) hasta los más complejos que incluyen datos genéticos (35,36). Estos últimos no aportan un valor añadido relevante a otros modelos que incluyen variables clínicas y analíticas más comunes (GB, SOG y lípidos) (37,38). La experiencia del sistema público de salud australiano se repite en mayor o menor medida en casi todos los modelos (39): se localizan unos grupos de riesgo y de ahí se implementan acciones escalonadas (ver figura 3). Los grupos de riesgo que se localizaron en el estudio australiano fueron:

- Mayores de 55 años
- Mayores de 45 años con uno o más factores de riesgo:
  - Obesidad ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ )
  - Familiar en primer grado con diabetes
  - Hipertensión
- Aborígenes de las islas Torres mayores de 35 años
- Población de alto riesgo de lengua no inglesa mayores de 35 años
- Población con prediabetes
- Población con enfermedad cardiovascular (IAM, angina o enfermedad cerebrovascular)
- Mujeres con diabetes gestacional previa
- Mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico

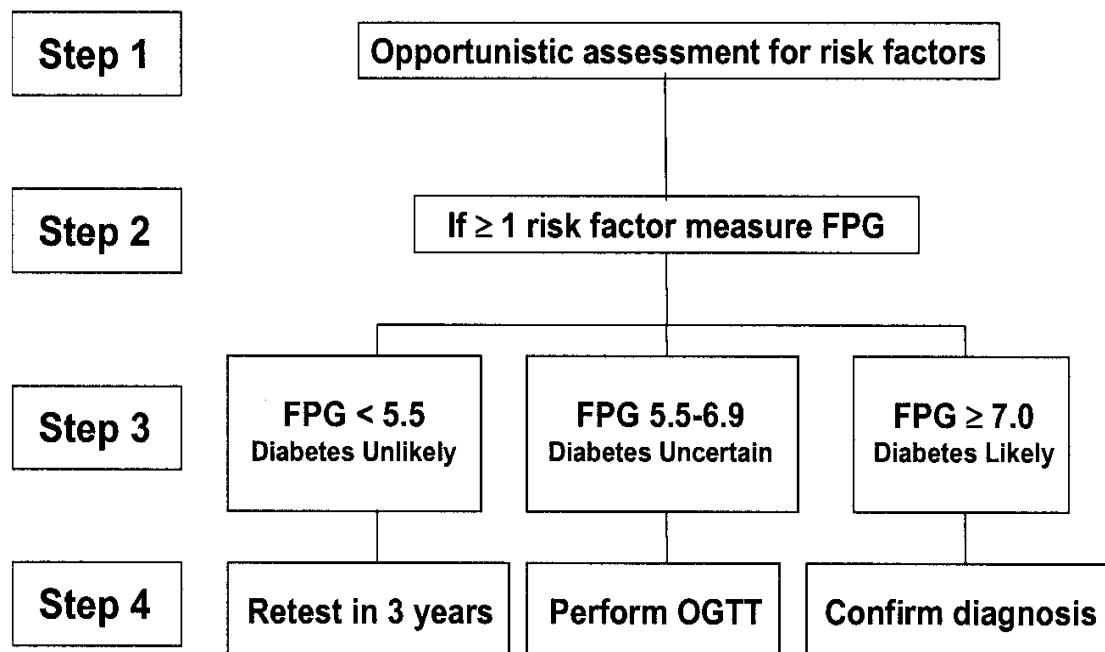


Figura 3: Algoritmo de detección australiano de detección de diabetes en población general

En resumen, la diabetes es un problema creciente y de primer orden en salud pública. Deben realizarse esfuerzos en un diagnóstico precoz ya que se ha demostrado que la actuación temprana es la de mayor rentabilidad y el método de diagnóstico elegido, reconociendo las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos, debe ajustarse al riesgo del paciente. En población coronaria ya hemos comentado como existe una elevada prevalencia de DMO. Aunque existen unas guías europeas que recomiendan realización de SOG para despistaje de DMO a todos los enfermos coronarios (40) la realidad es que entre la comunidad de profesionales de la cardiología estas recomendaciones no son de aplicación rutinaria. Creemos que es necesario profundizar en este campo y proponer unas estrategias diagnósticas que sean de fácil aplicación.



## **2.3 ¿Es útil el control de la glucemia para disminuir los eventos macrovasculares?**

### **2.3.1 Riesgo cardiovascular y control glucémico en prediabetes**

Dentro del estado prediabético se encuentran 2 situaciones: GBA y la ITG. Ya se ha comentado que ambas presentan un riesgo aumentado de progresión a diabetes, pero sólo en los individuos con ITG se ha documentado un mayor riesgo cardiovascular, específicamente de enfermedad coronaria (23–25). La pregunta que surge es: ¿Controlando la glucemia en estadios precoces (ITG) podremos disminuir los eventos cardiovasculares? Para intentar responderla analizaremos los resultados de 3 grandes estudios prospectivos y de largo tiempo de seguimiento en población norteamericana (Diabetes Prevention Program), finlandesa (Finnish Diabetes Prevention Study) y china (China Da Qing Diabetes Prevention Study).

En el estudio Diabetes Prevention Program se incluyeron 3234 sujetos obesos y prediabéticos y se randomizaron a uno de los 3 brazos: programa intensivo de cambio en estilo de vida, metformina o placebo (41). En un seguimiento medio de 3 años el cambio en estilo de vida y la metformina redujeron la incidencia de diabetes en un 58% y 31%, respectivamente. Una posterior fase observacional del estudio permitió comprobar que la reducción de la incidencia de diabetes a 10 años permanecía siendo un 34% y un 18% inferior (42). Estudios de coste-efectividad avalaron posteriormente esta estrategia (43). Sin embargo un seguimiento a 3 años no objetivó disminución en eventos cardiovasculares (44), aunque en un seguimiento posterior si se evidenció que un mejor control glucémico se acompañaba de una disminución del riesgo cardiovascular (45).

En el Finish Diabetes Prevention Study 522 pacientes con ITG se aleatorizaron a un programa de control de peso y a un grupo control (46). La incidencia acumulada de diabetes a 4 años resultó significativamente menor (11% vs 23%) y los efectos se mantuvieron en un seguimiento observacional a 7 años (47). En este estudio, a 10 años, tampoco se redujeron las tasas de mortalidad (48).

En el China Da Qing Diabetes Prevention Study 577 sujetos con ITG se randomizaron a grupo control o a uno de los 3 grupos activos (dieta aisladamente, ejercicio aisladamente y suma de dieta y ejercicio) (49). Al cabo de 6 años cada una de las intervenciones consiguió un 31%, 46% y 42% menos de incidencia de diabetes. Al cabo de 20 años persistía la reducción de diabetes pero no hubo disminución de eventos cardiovasculares ni mortalidad (50).

En conjunto estos 3 estudios demuestran que es posible la reducción en la progresión a diabetes partiendo de un estado prediabético. Esto conlleva mejoría del perfil de riesgo cardiovascular y puede resultar coste-efectivo aún sin disminución de eventos cardiovasculares. Probablemente sean necesarias series mucho más grandes y con gran seguimiento en el tiempo para poder demostrar esto último. Si este tipo de acciones pueden ser aplicadas con criterios de eficacia, resultados y seguridad en población prediabética coronaria no ha sido suficientemente testado.

### **2.3.2 Control glucémico intensivo en diabetes: Resultados de ACCORD, ADVANCE Y VADT**

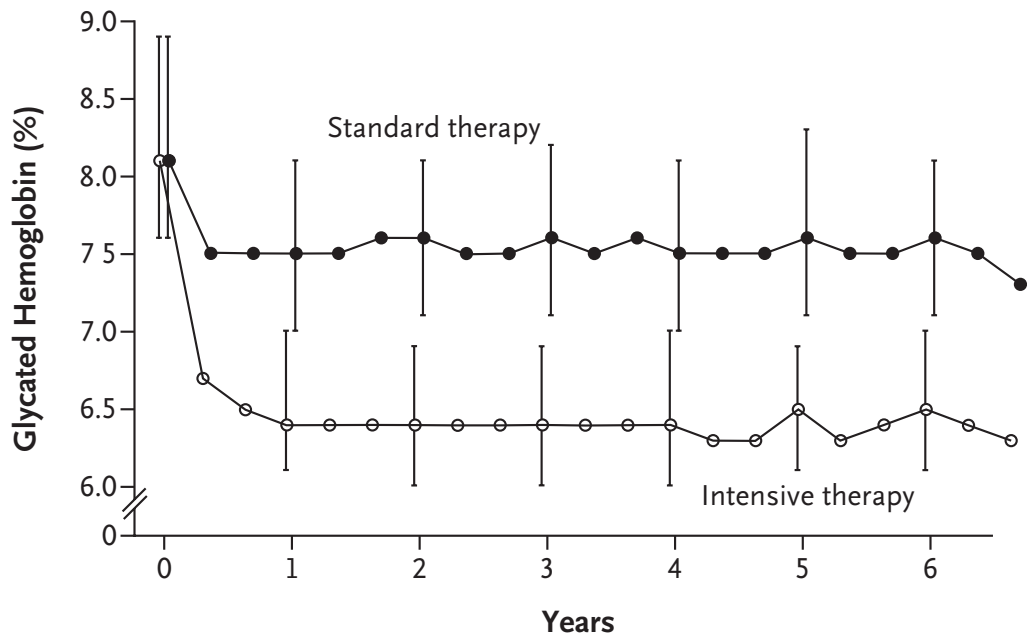
El estudio UKPDS demostró la eficacia de un control intensivo de la glucemia pero falló en el objetivo de demostrar una disminución de la incidencia de IAM (26). Los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT, con diseños muy similares entre sí, intentan responder a la pregunta de si un control glucémico intensivo es eficaz para

disminuir eventos cardiovasculares en población diabética de largo tiempo de evolución y con alta prevalencia de enfermedad vascular.

El estudio ACCORD reclutó a 10251 pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida o con dos o más factores de riesgo cardiovascular (51). Se randomizaron a un brazo de control glucémico intensivo (A1c objetivo menor de 6%) y a otro de terapia convencional (A1c entre 7 y 7,9%). El estudio finalizó prematuramente por encontrarse un exceso de mortalidad en el grupo de control intensivo (hazard ratio 1,22; 95%IC, 1,01-1,46;  $p=0,04$ ). La diferencia en mortalidad se mantuvo en un seguimiento posterior a 5 años (52). Publicaciones posteriores han analizado este aumento de mortalidad. Por un lado aunque parece razonable asociarlo a la posible hipoglucemia que se pudiera producir con mayor frecuencia en el grupo intensivo, esto no se pudo confirmar. El exceso de mortalidad en el grupo intensivo versus convencional aumentó significativamente en los pacientes sin hipoglucemia severa y no hubo diferencias en los que si la presentaban (53). Aunque la razón definitiva del aumento de mortalidad en este estudio en el grupo intensivo no ha sido totalmente aclarada si que se ha observado que la mayor tasa de mortalidad se produjo en los pacientes con niveles de A1c más elevados (54).

No todos los datos del estudio ACCORD son negativos. Tanto en la publicación inicial como en el seguimiento a 5 años se demostró una disminución significativa del número de IAM (Hazard ratio 0.82; IC 95%, 0.70-0.96) y en el seguimiento también se demostró una disminución de la progresión en la retinopatía (10,4% vs 7,3%,  $p=0,003$ ) (55).

En las siguientes figuras se muestran resultados del estudio ACCORD:

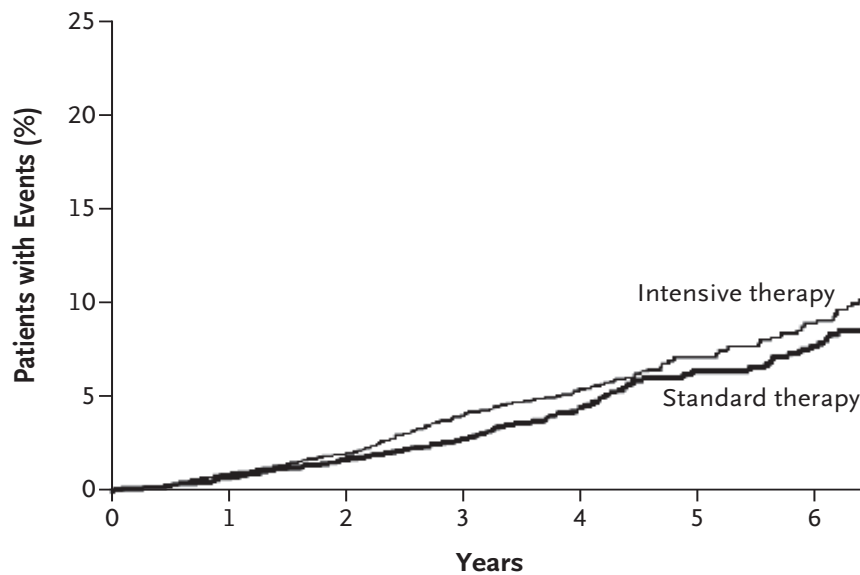


**No. at Risk**

Standard therapy	5109	4774	4588	3186	1744	455	436
Intensive therapy	5119	4768	4585	3165	1706	476	471

**Figura 4:** Distribución de la A1c en ambos grupos en estudio ACCORD

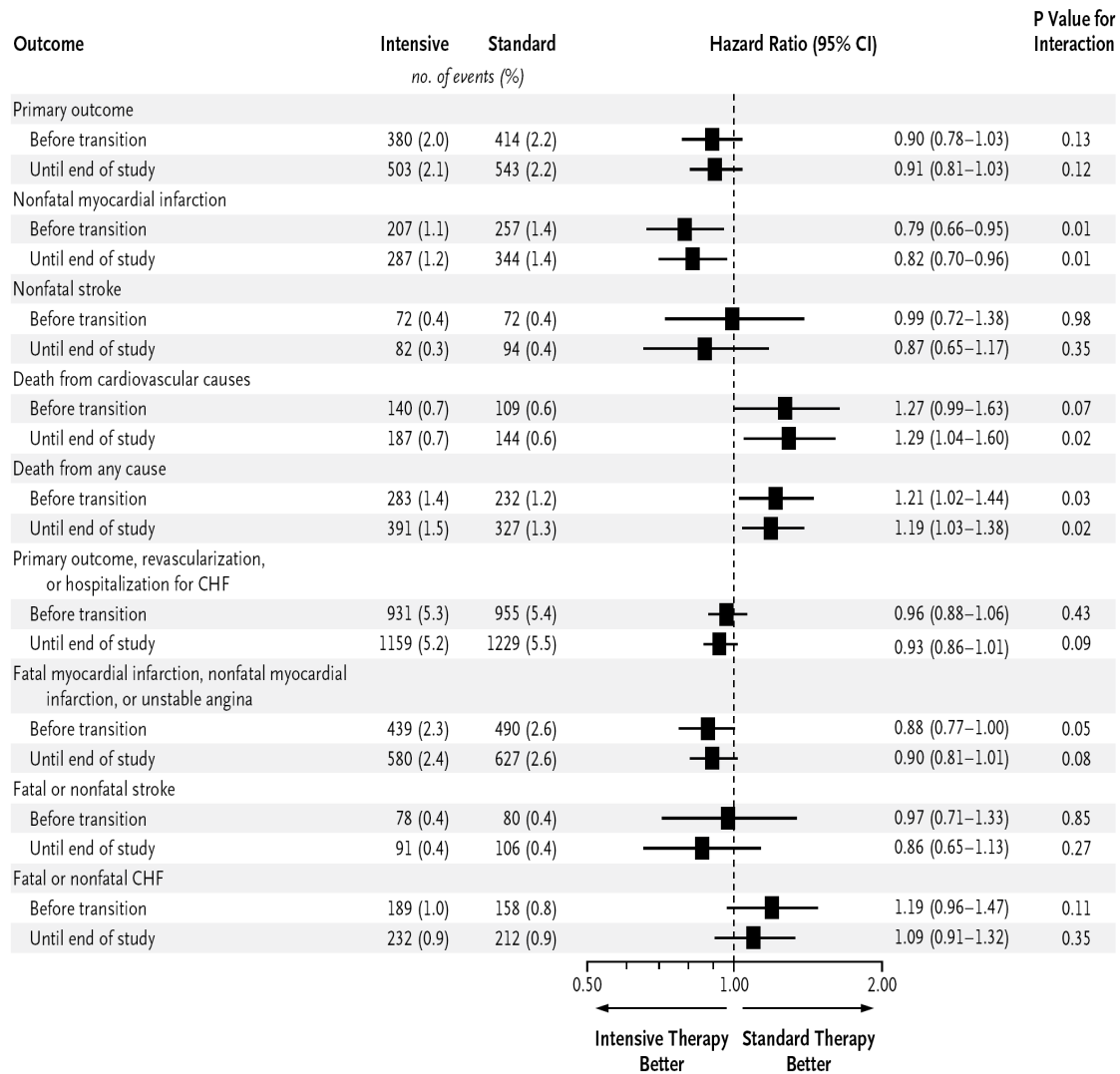
**B Death from Any Cause**



**No. at Risk**

Intensive therapy	5128	4972	4803	3250	1748	523	506
Standard therapy	5123	4971	4700	3180	1642	499	480

**Figura 5:** Distribución de la mortalidad en ambos grupos en estudio ACCORD



**Tabla 2:** Datos del seguimiento ACCORD a 5 años

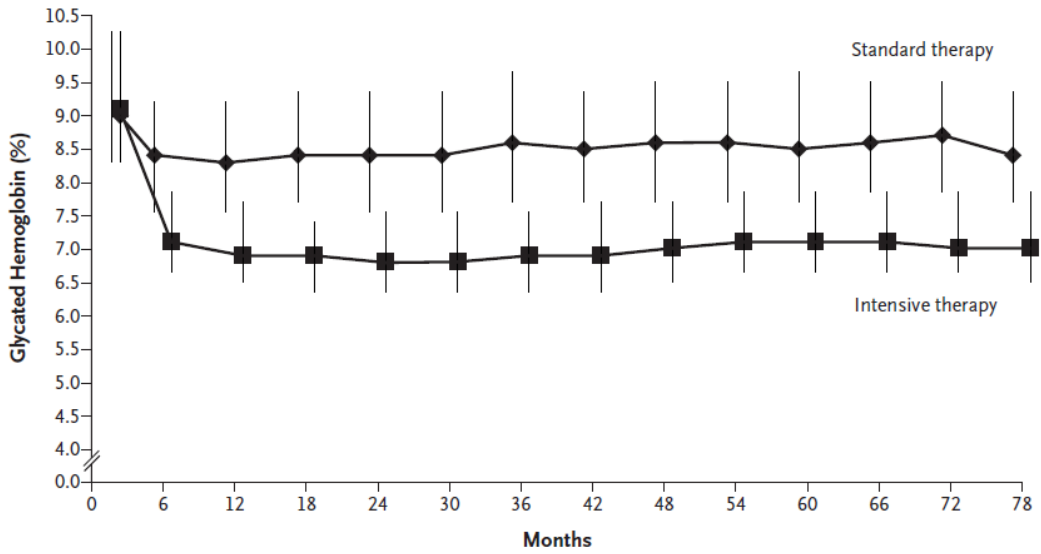
El estudio ADVANCE (56) incluyó a 11140 pacientes diabéticos (con enfermedad micro o macrovascular o un factor de riesgo cardiovascular asociado) que se randomizaron a un control glucémico convencional y a otro intensivo, definido éste como el uso de glicazida y otros fármacos asociados que se precisaran para llegar aun objetivo de A1c de menor o igual a 6,5%. El objetivo primario a medir era un combinado de eventos micro y macrovasculares. Tras un seguimiento de 5 años, la A1c promedio obtenida era de 7,3% y 6,5% en ambos grupos. Se demostró una disminución

significativa del objetivo principal en el grupo intensivo (18,1% vs 20,0%,  $p=0,01$ ), pero se consiguió todo a expensas de disminución de la progresión de la nefropatía (4,1% vs 5,5%,  $p=0,006$ ), sin diferencias en eventos macrovasculares y en mortalidad.

Al igual que en estudio ACCORD, en el estudio ADVANCE también se analizó el impacto de la hipoglucemia en los eventos cardiovasculares y la mortalidad(57). La hipoglucemia multiplicaba por 2,88 los eventos cardiovasculares y por 1,97 la mortalidad, sin embargo, al igual que en ACCORD, No se demostró interacción entre hipoglucemia, brazo de randomización y mortalidad.

El estudio VADT (58) incluyó a 1791 militares veteranos con control subóptimo de la glucemia (A1c promedio al inicio de 9,4%). El tiempo medio de evolución de la diabetes era de 11,5 años y el 40% habían tenido previamente un evento cardiovascular. Se randomizaron a un control intensivo, que debería separarse en valores de A1c de 1,5% respecto al convencional. El objetivo primario era el tiempo a un combinado de eventos cardiovasculares mayores. En un seguimiento medio de 5,6 años, las A1c eran de 6,9% y 8,4%, respectivamente. No hubo diferencias en el objetivo principal entre ambos grupos y únicamente se objetivó disminución en la progresión de la microalbuminuria en el grupo intensivo (9,1% vs 13,8%,  $p=0,01$ ).

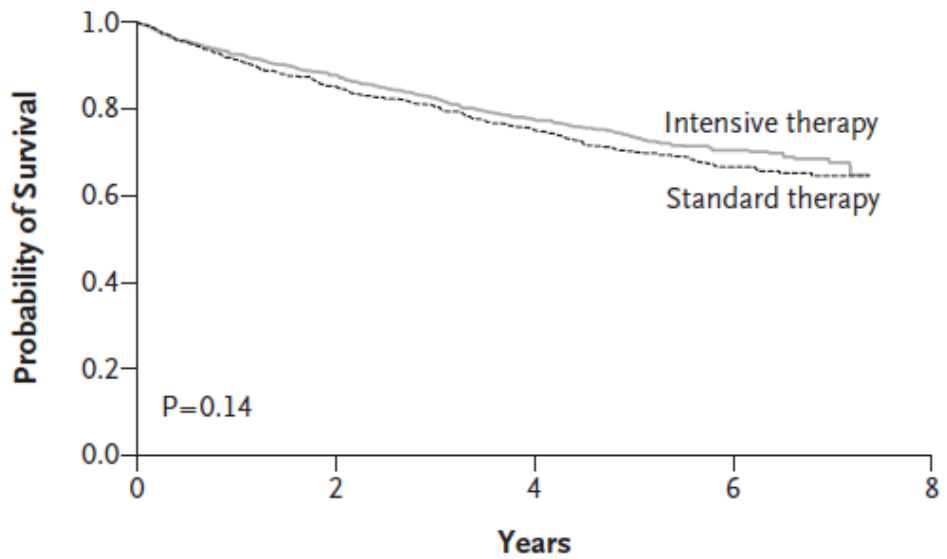
A continuación se expresan en las siguientes gráficas los resultados del estudio VADT:



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Standard therapy	899	811	812	759	760	727	727	707	688	667	644	472	329	225
Intensive therapy	892	801	805	763	754	729	706	692	668	661	639	489	340	223

**Figura 6:** Distribución de la A1c en ambos grupos en estudio VADT

**A Primary Outcome**



No. at Risk	0	2	4	6	8				
Standard therapy	899	770	693	637	570	471	240	55	0
Intensive therapy	892	774	707	639	582	510	252	62	0

**Figura 7:** Objetivo primario en estudio VADT

Subanálisis del estudio VADT objetivaron que el tiempo de duración de la diabetes influye en los resultados y que los sujetos con diabetes de menos de 15 años de duración con tratamiento intensivo presentaban beneficio en el objetivo primario (59) y por otro lado los pacientes con menos aterosclerosis (determinado por score calcio coronario menor de 100 en tomografía computerizada) se beneficiaron también significativamente del control intensivo de la glucemia en el objetivo primario del estudio (Hazard ratio 0,08 (IC 95%, 0,08-0,77), p=0,03) (60).

Se han publicado varios metanálisis que intentan aclarar el posible papel que tiene un control intensivo de la glucemia en pacientes diabéticos. Estos metanálisis tienen limitaciones porque no todas las poblaciones de diabéticos son comparables, los fármacos utilizados para alcanzar el control intensivo son diferentes y la rapidez y el descenso máximo de A1c conseguido varían entre diferentes estudios. En el metanálisis de Ray KK (61) que incluye 5 estudios (los mencionados UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT y el ProACTIVE (62) se analizaron 33040 pacientes. Concluyen que el control intensivo de glucemia disminuye un 17% los episodios de IAM no fatal, sin diferencias en accidente cerebrovascular y en mortalidad.

La conclusión final de los estudios ACCORD, ADVANCE Y VADT, tal como se recoge en un documento oficial de la ADA (63), es que una A1c menor de 7% si que consigue reducir la enfermedad microvascular, pero que un programa de control intensivo de la glucemia no aporta disminución relevante de los eventos cardiovasculares mayores (e incluso puede ser deletéreo). Sólo si se comienza de manera temprana, tal como demuestran los seguimientos a largo plazo de los estudios DCCT (64) y UKPDS (27), se demuestran disminuciones de eventos cardiovasculares.

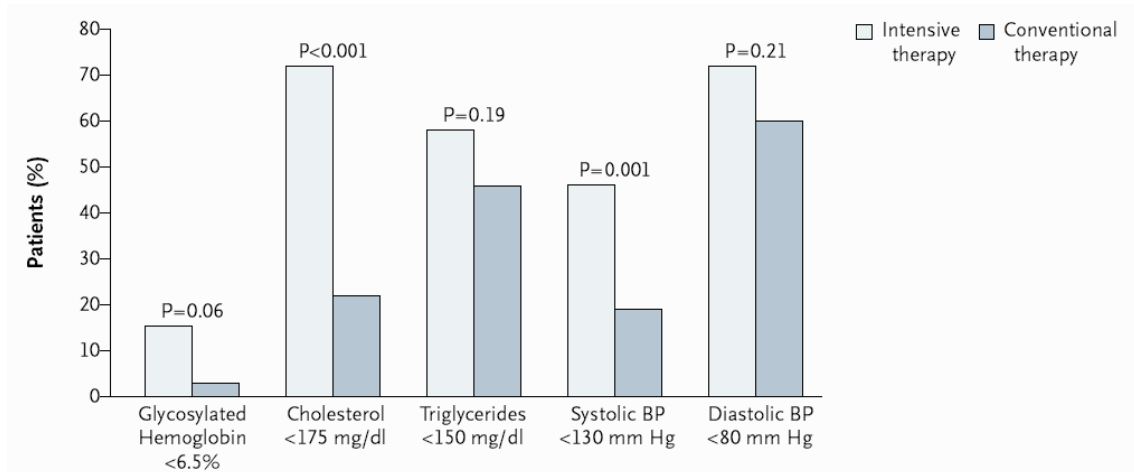


### **2.3.3 Control global intensivo en diabetes: Resultados de STENO-2, ¿La mejor opción?**

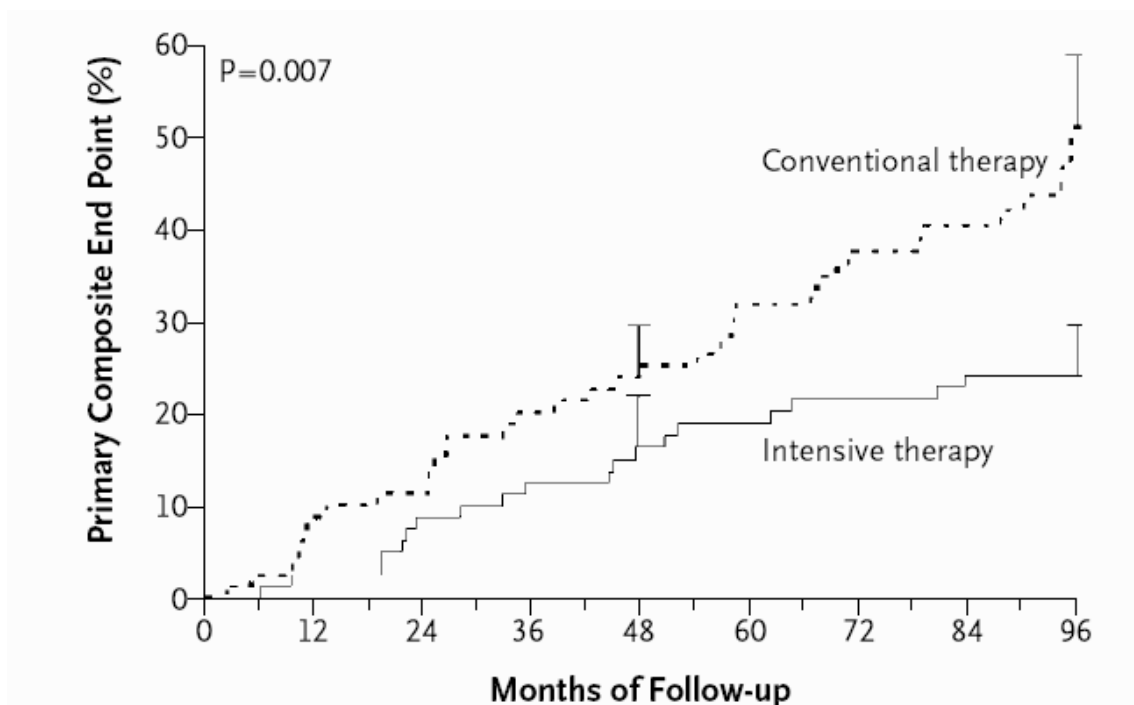
En diabéticos, aparte del control glucémico, es clave el control de otros factores de riesgo cardiovascular para disminuir la morbimortalidad. Está ya sobradamente demostrado que la disminución de LDL-colesterol con estatinas disminuye la mortalidad, el IAM, la necesidad de revascularización coronaria y los accidentes cerebrovasculares (65). Dentro del estudio ACCORD existía un brazo con intensificación del control de tensión arterial que demostró una disminución de la tasa de accidentes cerebrovasculares (66). En el ADVANCE, la adición de perindopril/indapamida consiguió una reducción de la tensión arterial (TA) sistólica de 5,6 mm Hg y esto revirtió en una disminución del 9% en un combinado de eventos micro-macrovasculares y del 14% en mortalidad (67). En el mismo estudio ADVANCE se demostró la acción sinérgica de una disminución combinada de TA y glucemia con una disminución del 33% en progresión de neuropatía y del 18% en mortalidad (68).

El paradigma de lo que debería ser el control del riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos lo ha marcado el estudio STENO (69). En este estudio 160 pacientes diabéticos con microalbuminuria (edad media 55,1 años, 5,5 años de evolución de diabetes) se randomizaron a un tratamiento intensivo vs convencional según las guías de actuación nacionales. El tratamiento intensivo consistía en: Objetivos de TA menor de 130/80 mm Hg, de A1c menor e 6,5%, de colesterol total menor de 175 mg/dl, de triglicéridos menor de 150 mg/dl, asociación sistemática de inhibidores de renina-angiotensina y de aspirina si existía enfermedad vascular. El objetivo primario era un combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, revascularización y amputación y tras un seguimiento medio de 7,8 años se redujo significativamente en el grupo intensivo (Hazard ratio 0,47 (IC 95%0,22-0,74), p=0,01).

En las siguientes figuras se observa la diferencia en el control de los factores de riesgo y el objetivo primario en ambos grupos:

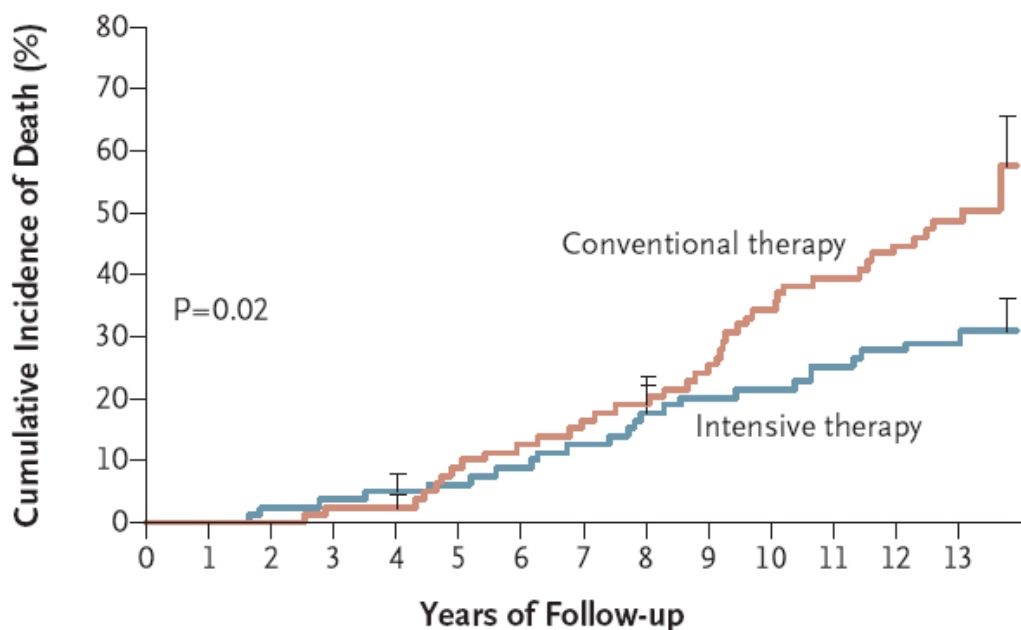


**Figura 8:** Objetivos de prevención secundaria alcanzados en STENO



**Figura 9:** Objetivo primario en STENO

Los participantes tras finalizar el estudio, fueron seguidos otros 5,5 años hasta conseguir un seguimiento medio total de 13,3 años y se reevaluó la mortalidad en el denominado STENO-2 (70). Los parámetros de prevención secundario convergieron en ambos grupos al final del estudio, sin embargo la mortalidad resultó inferior en el grupo de control intensivo (30% vs 50%,  $p=0,02$ , hazard ratio 0,54 (IC 95% 0,32-0,89). En la siguiente gráfica se observa esta diferencia en mortalidad a largo plazo:



**Figura 10:** Tasas de mortalidad en seguimiento largo plazo de STENO-2

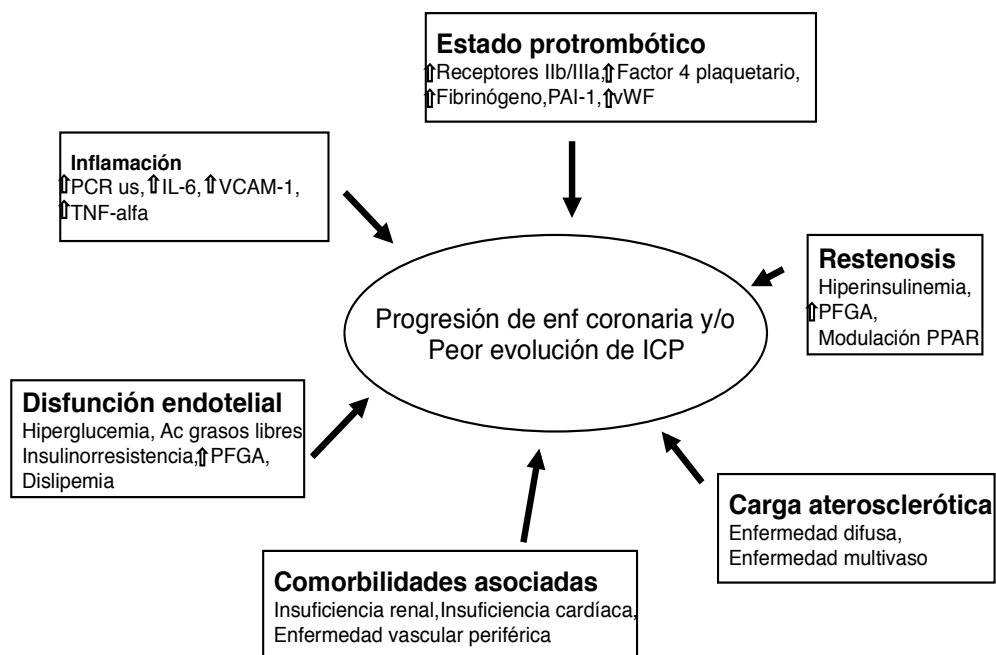
Como conclusiones de este estudio, y probablemente como patrón general de actuación en diabéticos, deben derivarse que en pacientes diabéticos sin demasiada comorbilidad asociada una estrategia que incluya un control precoz e intensivo de la glucemia y de todos los factores de riesgo cardiovascular es muy eficaz para disminuir enfermedad micro y macrovascular, así como mortalidad.

Actuar de manera intensiva en población coronaria con DMO presenta los argumentos a favor de la precocidad derivados de los resultados del UKPDS, DCCT y STENO y por otro lado presenta los datos negativos de ACCORD, ADVANCE y VADT ya que estos pacientes ya han desarrollado enfermedad macrovascular. Es por tanto un área susceptible de nuevas investigaciones.

## 2.4 Impacto de la diabetes sobre el intervencionismo coronario percutáneo

### 2.4.1 Fisiopatología del Intervencionismo Coronario Percutáneo en población diabética

La peor evolución de la enfermedad coronaria, y del Intervencionismo Coronario Percutáneo (ICP) en particular, en población diabética viene resumida en la siguiente figura adaptada de Roffi M et al (71).



**Figura 11:** Factores moduladores de la enfermedad coronaria en diabéticos

Diferentes anomalías biológicas y metabólicas confieren a los pacientes diabéticos una mayor vulnerabilidad a los eventos cardiovasculares e influyen en los resultados del ICP. Una de las vías implicadas es la formación de los productos finales de glicación avanzada (PFGA) tras la oxidación de los grupos amino por la glucosa. Estos PFGA producen disfunción endotelial, proliferación celular del subendotelio, liberación de citoquinas, activación de macrófagos y expresión de moléculas de adhesión (72). La disfunción endotelial puede ser causada además por la hiperglucemia, los ácidos grasos libres, la insulinoresistencia y la hipertensión, todos estos muy comunes en los pacientes diabéticos (73).

Está demostrado que los diabéticos presentan un estado de mayor hipercoagulabilidad. Presentan un mayor componente trombótico en las muestras recogidas tras aterectomía (74), mayor actividad plaquetaria (75), aumento de factores procoagulantes como el fibrinógeno, factor de von Willebrand, factor plaquetario 4 (76). La elevación del inhibidor-1 del activador del plasminógeno disminuye su capacidad fibrinolítica (77) y la sobreexpresión del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa les confiere un componente de hiperagregabilidad plaquetaria (78).

La inflamación es un componente demostrado en los síndromes coronarios agudos y también juega un papel en el desarrollo de la aterosclerosis (79). La interacción entre diabetes e inflamación, aunque compleja, está demostrada (80). En diabéticos se ha demostrado una elevación de algunos parámetros inflamatorios como la Proteína C Ultrasensible, Interleukina-6 y Factor de Necrosis Tumoral alfa (81). Los diabéticos con enfermedad coronaria presentan niveles más altos de una molécula denominada VCAM-1. La VCAM-1 promueve la adhesión de los leucocitos a la pared vascular inestabilizando la placa coronaria y se demostró estar asociado a una mayor mortalidad(82).

La restenosis acelerada en los diabéticos se caracteriza por una respuesta proliferativa exagerada tras el daño endotelial inicial derivado del procedimiento de ICP. Uno de los mecanismos implicados es una sobreexpresión del receptor de los PFGA producido en la zona de daño endotelial (83). En modelos experimentales de rata se ha podido demostrar como el bloqueo de los PFGA son capaces de reducir la proliferación de célula muscular lisa y de neointima tras la implantación de stents (84).

#### **2.4.2 Resultados a corto plazo**

Desde hace varios años es conocida la peor evolución del ICP en pacientes diabéticos frente a los no diabéticos. Los resultados inmediatos del ICP son similares en ambas poblaciones pero difieren en las tasas de restenosis y de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento.

Ya en la época previa a los stents coronarios, cuando el ICP se basaba únicamente en la angioplastia con balón, los resultados inmediatos del ICP eran similares. En 1995, en la serie de Stein B et al (85), no había diferencias en el éxito angiográfico (89% vs 90%) y en los eventos intrahospitalarios (13,4% vs 11,5%) entre población diabética y no diabética. En una época posterior, con la sistematización de los stents en el ICP se siguieron manteniendo los buenos resultados inmediatos. En la serie de Mehran R et al (86) se estudiaron los resultados a corto y largo plazo en ICP con múltiples stents en enfermedad coronaria multivaso en una serie de 689 pacientes. Se analizan según estatus glucémico: no diabéticos, diabéticos no insulino dependientes y diabéticos insulino dependientes. Los resultados se observan en la siguiente tabla y se comprueba la ausencia de diferencia en éxito angiográfico y en mortalidad intrahospitalaria.

	No DM (n = 560/1,428)	NIDDM (n = 114/284)	IDDM (n = 81/213)	p Value
Angiographic success (%)	99.8	99.0	100	0.47
Abrupt closure (%)	1.3	0.4	0	0.13
QMI (%)	0	0	0	NA
Non-QMI (%)	27	28	21	0.51
CABG (%)	0.4	1.0	3.5	0.02
All-cause mortality (%)	0.4	1.0	2.3	0.08
Cardiac mortality (%)	0.2	1.0	1.2	0.18
Renal insufficiency (%)	2.0	2.0	8.2	0.01

**Figura 12:** Resultados intrahospitalarios del ICP en normoglucémicos (No DM), diabéticos no insulindependientes (NIDDM) e insulindependientes (IDDM) con enfermedad multivaso

### 2.4.3 Resultados a largo plazo

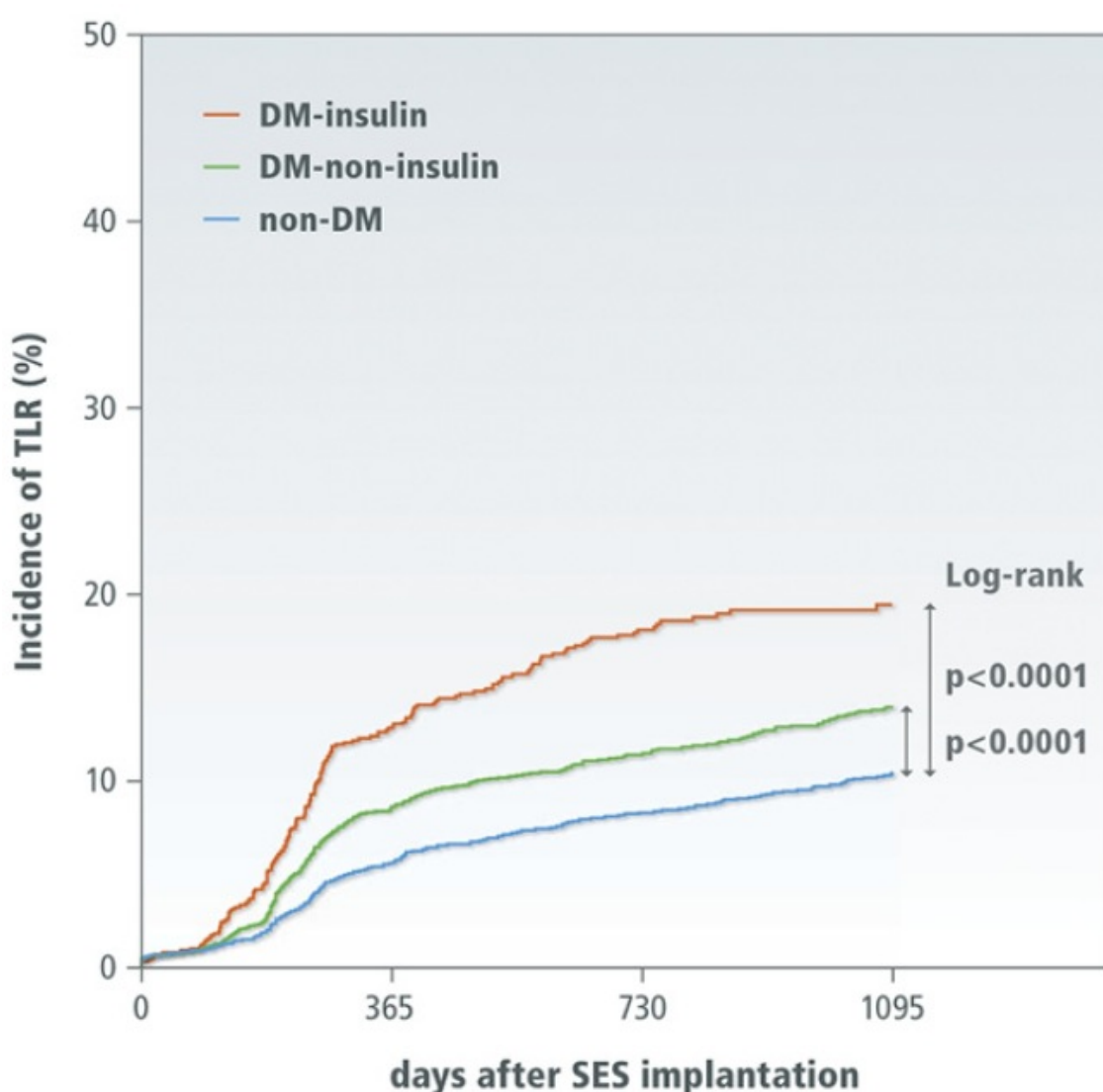
Situación bien diferente es el escenario a medio y largo plazo. Los pacientes diabéticos presentan una mayor progresión de la enfermedad coronaria y de restenosis tanto de la angioplastia coronaria como de los stents coronarios.

En un metánalisis de 16 estudios se analizaron los resultados de 3090 pacientes que fueron sometidos a ICP con implantación de stent metálico convencional. A todos se les realizó una comprobación angiográfica a los 6 meses. El 14% de la población era diabética y se comparó con la no diabética. Las tasas de restenosis fueron 31,1% vs 20,6% ( $p < 0,001$ ) y los predictores independientes de restenosis en la población diabética fueron el calibre del vaso nativo, la longitud del stent implantado y el índice de masa corporal (87).

Con la llegada de los stents liberadores de fármacos las cifras de restenosis mejoraron ostensiblemente en el ICP, sin embargo persistieron las diferencias con la población diabética. En el registro j-Cypher se estudiaron los resultados a 3 años de 10778 pacientes tratados con este stent liberador de sirolimus (88). De ellos había 6378 pacientes no diabéticos, 3404 pacientes con diabetes no insulindependiente y 966 diabéticos insulindependientes. A 3 años, las tasas de necesidad de nueva revascularización en la lesión diana fueron 10%, 14% y 19% (ver figura 13). Tras

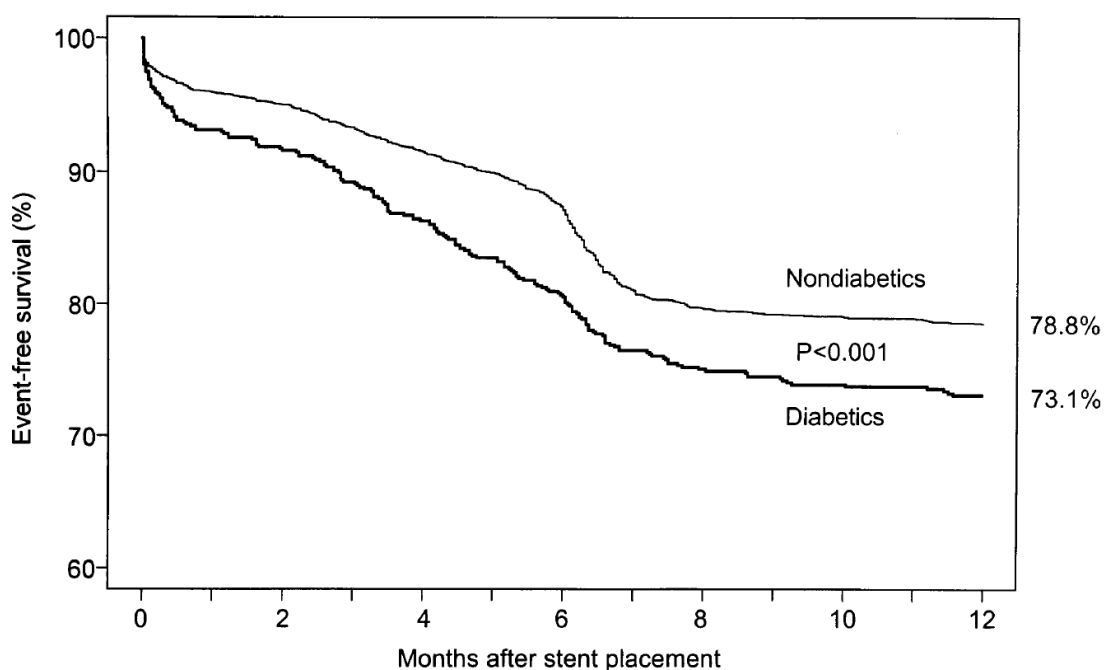


ajustar por variables confusoras, en un análisis de regresión logística el riesgo de nueva revascularización de la lesión diana permanecía significativamente elevado en los diabéticos insulino dependientes frente a los no diabéticos y los diabéticos no insulino dependientes. (Odds Ratio de 1,24 (1,05-1,45) y 1,52 (1,19-1,92),  $p=0,009$  y  $p=0,0006$  respectivamente). La necesidad de cualquier nueva revascularización resultó del 22,1%, 28,1% y 32,8%, lo cual reafirma la mayor progresión de la enfermedad coronaria, en general, de los pacientes diabéticos. Se ilustran estos datos en la figura 14.



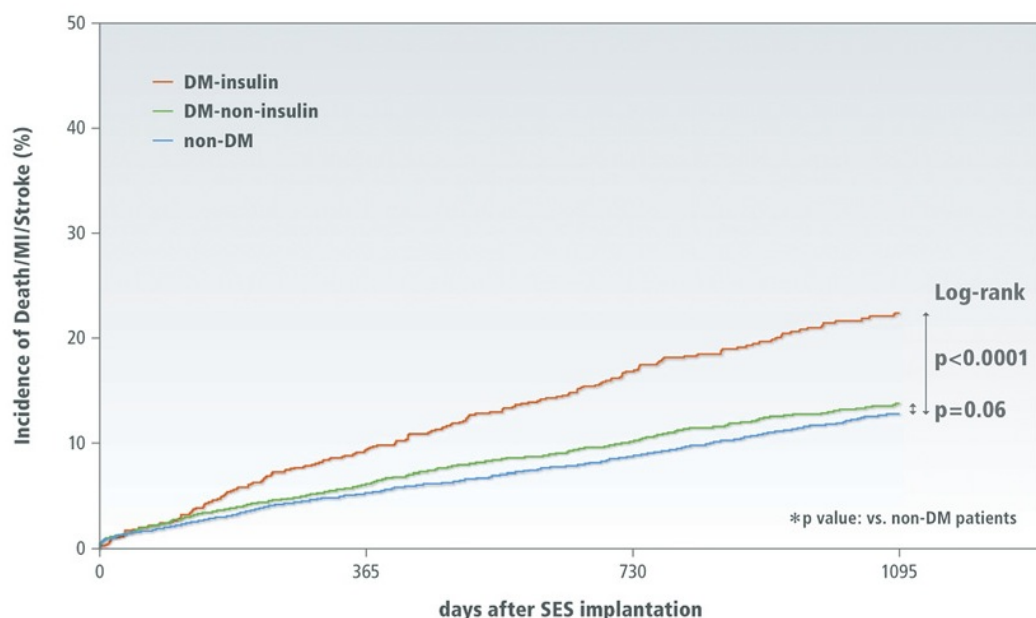
**Figura 13:** Necesidad de revascularización de lesión diana con stent de sirolimus según estatus glucémico

Además de las mayores tasas de restenosis, los pacientes diabéticos presentan un mayor índice de eventos cardiovasculares tras el ICP con más mortalidad e IAM. Desde la época de la angioplastia con balón se conoce la mayor mortalidad de los diabéticos a largo plazo (12% vs 7%) y un mayor número de IAM (19% vs 11%), así como más necesidad de nueva revascularización (85). En una serie más reciente, con implantación sistemática de stents convencionales a 715 diabéticos frente a 2839 pacientes no diabéticos, en un seguimiento a un año se objetivó de nuevo mayor mortalidad (8,3% vs 3,8%,  $p<0,001$ ) y mayor tasa de eventos combinados (26,9% vs 21,2%,  $p<0,001$ ) (Ver figura 14) (89).



**Figura 14:** Supervivencia libre de eventos (Muerte, IAM y nueva revascularización de lesión diana) tras ICP con stent convencional en población diabética vs no diabética

En el ya mencionado previamente registro j-Cypher (con stent liberador de fármacos) (88) en un seguimiento a 3 años de 10778 pacientes se consigue igualar los resultados entre población no diabética y diabéticos no insulino dependientes, pero los diabéticos insulino dependientes persisten con un riesgo elevado en el combinado de muerte, IAM y accidente cerebrovascular (Hazard ratio 1,12 (IC 95% 1,03-1,23) p=0,01) (ver figura 15).



Days		0	30	365	730	1095
DM-insulin	at risk	996	984	873	636	312
	cumulative incidence n, %	0%	11, 1.1%	92, 9.4%	154, 16.8%	185, 22.3%
DM-non-insulin	at risk	3404	3348	3088	2361	1135
	cumulative incidence n, %	0%	45, 1.3%	206, 6.1%	322, 10.1%	382, 13.8%
non-DM	at risk	6378	6271	5863	4442	1977
	cumulative incidence n, %	0%	84, 1.3%	331, 5.3%	516, 8.7%	649, 12.7%

**Figura 15:** Incidencia acumulada del combinado muerte, IAM y accidente cerebrovascular en el Registro j-Cypher

## **2.4.4 Factores determinantes en la evolución del Intervencionismo Coronario**

### **Percutáneo en diabéticos**

Los factores fundamentales que podrían influir en la evolución del ICP en población coronaria son el uso de stents liberadores de drogas durante el mismo, la presencia de nefropatía, el control glucémico y el uso de determinados fármacos. Analizamos estos aspectos a continuación.

Como ya hemos referido previamente los resultados del ICP han ido mejorando progresivamente desde la angioplastia con balón, la posterior aparición de stents metálicos convencionales y seguidamente los stents liberadores de drogas. Incluso dentro de éstos últimos los de segunda generación ofrecen mejores resultados. En un estudio donde se aleatorizó ICP con stent metálico convencional vs stent liberador de sirolimus en 200 pacientes diabéticos se observaron mejores resultados en los últimos (90). La necesidad de nueva revascularización de la lesión diana a 1 año resultó del 21,1% vs 5,3% ( $p=0,002$ ) y el MACE de 35,8% vs 14,7%, respectivamente. Probablemente la mayor cantidad de información acumulada respecto a la seguridad y eficacia de los stents metálicos y liberadores de drogas se recoge en un análisis de 117762 pacientes de 76 ensayos clínicos randomizados (91). De éstos, posteriormente se realizó un subanálisis de 22844 pacientes diabéticos pertenecientes a 42 ensayos clínicos (92). Se concluye que en general los stents liberadores de drogas, frente a stent convencional, han bajado la necesidad de nueva revascularización del 69% al 37% y que probablemente el mejor stent en población diabética sea el liberador de everolimus.

La presencia de nefropatía, determinada por presencia de proteinuria o por valores elevados de creatinina, ha demostrado ser un factor pronóstico en la evolución de los pacientes diabéticos tras ICP. En el estudio de Marso SP et al (93), tras ICP en población diabética y en un seguimiento medio a 2 años la mortalidad era del 9,1%,

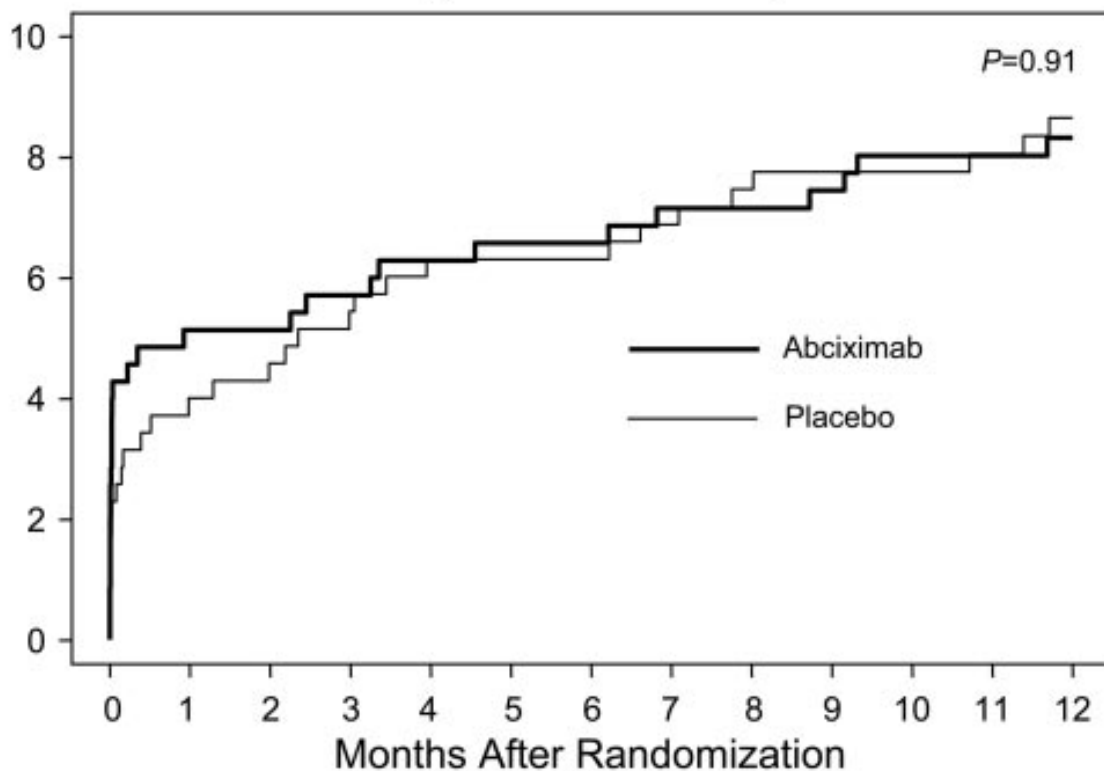
16,2% y 43,1% según la ausencia de proteinuria, proteinuria baja concentración y proteinuria de alta concentración, respectivamente. En otro estudio retrospectivo de 842 pacientes diabéticos el factor pronóstico resultó mejor con los valores de creatinina que de proteinuria, pero seguían siendo fuertes predictores de eventos tras la realización de ICP en esta población (94).

No existen datos concluyentes sobre si el control glucémico influye en las tasas de restenosis tras ICP en diabéticos y por ello no existen actualmente estrategias establecidas en este sentido. Hay un pequeño estudio que sugiere que los niveles de A1c en el momento del ICP es predictor de necesidad de nueva revascularización (95). Este estudio se discute más en profundidad en el apartado de discusión.

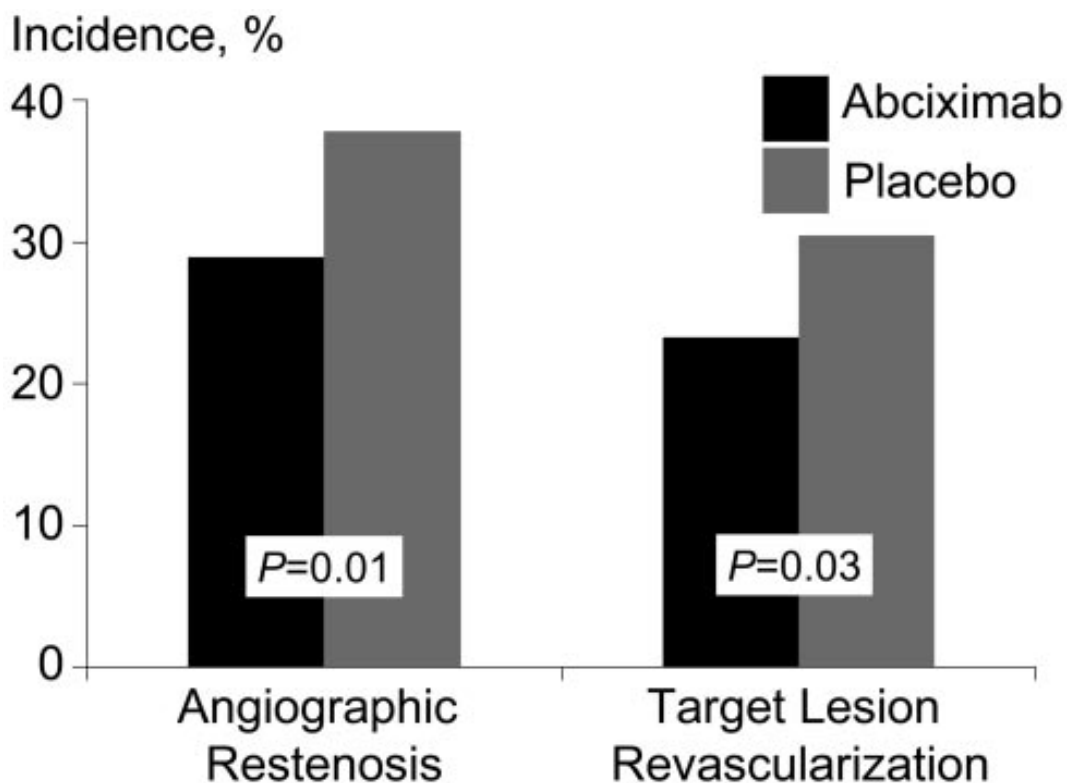
En estudios experimentales se ha observado como las tiazolidinedionas inhiben la proliferación de células musculares lisas y reducen la proliferación intimal endotelial tras la agresión que supone la implantación de un stent (96). La aplicación real de estos hallazgos se ha testado en pequeños ensayos, uno de ellos es el de Nishio K et al (97). En este estudio 54 pacientes diabéticos sometidos a ICP con implantación de stent convencional se randomizaron a pioglitazona vs control habitual. Se valoraron como criterios finales el análisis angiográfico y los niveles de leptina, factor de necrosis alfa e interleukina-6 a 6 meses. Los autores concluyen que la pioglitazona disminuye los niveles de leptina (ng/ml) ( $4,2 \pm 3,1$  vs  $10,3 \pm 4,4$ ,  $p=0,0005$ ) y la pérdida tardía de diámetro luminal (mm) ( $0,30 \pm 0,66$  vs  $1,44 \pm 1,04$ ,  $p=0,0008$ ). En la discusión los autores proponen que la pioglitazona a través de una mejoría en la insulinoresistencia y la disfunción endotelial (confirmada por la disminución de los niveles de leptina) es capaz de prevenir la restenosis. Este estudio presenta limitaciones evidentes derivadas de ser unicéntrico, no controlado con placebo y con problemas técnicos derivados del sistema

de medición angiográfico. Debe considerarse únicamente como generador de hipótesis y debería ser validado en posteriores estudios.

Se ha debatido mucho si el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa mejora los resultados tras un procedimiento de ICP, fundamentalmente las complicaciones isquémicas precoces. En los primeros estudios si que se apuntaba a un beneficio de los inhibidores IIb/IIIa en los pacientes diabéticos (98). Sin embargo el valor añadido cuando se instauraron las dosis de carga de clopidogrel no permanecía resuelto. El estudio ISAR-SWEET (99) pretendió evaluar específicamente esta cuestión: el posible papel de abciximab en ICP a pacientes diabéticos tras una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel. No hubo diferencias en el objetivo final primario (combinado muerte e IAM), 8,3% vs 8,6% en placebo (ver figura 16) y únicamente se objetivaron diferencias en la necesidad de nueva revascularización (23,2% vs 30,4%) (ver figura 17) que sin embargo no se demostraron en estudios posteriores (100).



**Figura 16:** Combinado de muerte e IAM en estudio ISAR-SWEET



**Figura 17:** Resultados en restenosis angiográfica y necesidad nueva revascularización en lesión diana del estudio ISAR-SWEET

#### 2.4.5 ¿Influye la presencia de diabetes oculta en los resultados del Intervencionismo Coronario Percutáneo?

Hasta ahora hemos venido reflejando como la presencia de una diabetes establecida conlleva un mayor riesgo de eventos micro y macrovasculares frente a la población no diabética. En el contexto del ICP la presencia de diabetes conocida determina una mayor tasa de complicaciones, fundamentalmente a medio y largo plazo. Frente a población no diabética hay un mayor número de restenosis, de IAM y mayor mortalidad. Si la presencia de DMO, (también llamada diabetes desconocida, diabetes

no diagnosticada o diabetes de nuevo diagnóstico) confiere un riesgo añadido en el contexto de ICP no ha sido suficientemente reportado.

En un estudio de prospectivo de 1612 pacientes sometidos a ICP se clasificaron según su estado metabólico. El 24% presentaban diabetes conocida, hubo un 18% a los que se diagnosticó nueva diabetes mediante presencia de  $GB \geq 126$  mg/dl, 19% presentaban GBA y 39% eran normoglucémicos en el momento del intervencionismo. En el seguimiento la mortalidad en diabetes conocida resultó del 11,2%, en diabetes de nuevo diagnóstico 9,5% y en GBA del 6,6%. En el análisis de regresión estos 3 factores persistían como factores independientes de mortalidad (Hazard ratio 5,0 (IC 95% 2,6-9,6,  $p < 0,001$ , Hazard ratio 4,1 (IC 95% 2,1-8,2,  $p < 0,001$ , Hazard ratio 3,2 (IC 95% 1,5-6,5,  $p = 0,002$ , respectivamente) (101). Este trabajo tiene muchos aspectos controvertidos que se reportarán en el apartado de discusión de esta tesis doctoral, pero abría la puerta a la existencia de un grupo de pacientes en los cuales el descubrimiento de nueva diabetes aportaba un valor añadido para estratificar el riesgo en el contexto del ICP.

Ya existen referencias en las que se comprueba que la presencia de diabetes no supone un riesgo absoluto y fijo, del tipo se tiene o no se tiene, y que depende de variables como la clase y el tiempo de evolución de diabetes. En el contexto del ICP los resultados del ICP con stents liberadores de drogas sólo son peores en diabetes insulino dependiente y resultan comparables los resultados entre población no diabética y los diabéticos no insulino dependientes (88). Por lo tanto la hipótesis de si una diabetes oculta confiere un mayor riesgo creemos que debe ser nuevamente testada en un estudio específicamente diseñado para ello.



### **3. OBJETIVOS**



**-Objetivo 1:** Conocer la prevalencia de Regulación Anormal de la Glucosa, y específicamente de Diabetes Oculta, en población coronaria sometida a Intervencionismo Coronario Percutáneo

**-Objetivo 2:** Conocer el posible impacto clínico a 12 meses de la Diabetes Oculta en el contexto del Intervencionismo Coronario Percutáneo

**-Objetivo 3:** Conocer el rendimiento de la Hemoglobina Glicosilada y de un modelo propio de riesgo para el diagnóstico de Diabetes Oculta en población coronaria

**-Objetivo 4:** Investigar la utilidad de la Sobrecarga Oral de Glucosa como herramienta para la mejora de la prevención secundaria en población coronaria

**-Objetivo 5:** Conocer la incidencia real (mediante uso de Sobrecarga Oral de Glucosa) de nueva diabetes en población coronaria

**-Objetivo 6:** Búsqueda de factores de riesgo y un modelo de riesgo de predicción de desarrollo de nueva diabetes en población coronaria.



## **4. PUBLICACIONES**



## 4.1 Publicación

De la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, Lozano I, Barriales-Villa R, Hevia S, Martín JS, Alvarez F, Morís C. **Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention.** Eur Heart J 2009;30:2614-21.





# Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention

Jesús M. de la Hera<sup>1\*</sup>, Elías Delgado<sup>2</sup>, Ernesto Hernández<sup>1</sup>, José M. García-Ruiz<sup>1</sup>, José M. Vegas<sup>1</sup>, Pablo Avanzas<sup>1</sup>, Iñigo Lozano<sup>1</sup>, Roberto Barriales-Villa<sup>1</sup>, Sergio Hevia<sup>1</sup>, Julia San Martín<sup>3</sup>, Francisco Alvarez<sup>3</sup>, and César Morís<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Area del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, C/Julían Clavería s/n, 33006 Oviedo, Spain; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Area del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, C/Julían Clavería s/n, 33006 Oviedo, Spain; and <sup>3</sup>Department of Biochemistry, Area del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, C/Julían Clavería s/n, 33006 Oviedo, Spain

Received 25 July 2008; revised 27 March 2009; accepted 11 June 2009; online publish-ahead-of-print 9 July 2009

## Aims

The beneficial effect of specific measures in patients with newly detected diabetes during percutaneous coronary intervention (PCI) has been poorly studied. Here, we determined the prevalence of newly detected diabetes in a cohort of patients who underwent PCI and analysed their clinical outcome.

## Methods and results

A prospective study included patients without previous diagnosis of diabetes that were referred for PCI between November 2005 and May 2006. Major cardiac events were registered after admission and during 12 months of follow up, and oral glucose tolerance was tested at 15 days after hospital discharge. Six hundred and sixty two consecutive patients were referred to our hospital for PCI. The distribution of the glycometabolic state of the entire population was (95% CI): known diabetes 28.8% (25.2–32.6), newly detected diabetes 16.2% (13.1–19.8), impaired glucose tolerance 24.5% (20.8–28.5), impaired fasting glucose 1% (0.4–2.4), and normal glucose regulation 29.5% (25.5–33.7). In a multivariable analysis, the presence of newly detected diabetes was not an independent predictor of cardiac events after 1 year of follow up.

## Conclusion

The prevalence of diabetes in patients who underwent PCI was very high (45%), 35% of which was patients with newly detected diabetes. In our series newly detected diabetes was not an independent predictor of outcome at 12 months. Nevertheless, this finding requires independent confirmation in other series to draw general conclusions on the whole spectrum of percutaneous interventions.

## Keywords

Diabetes mellitus • Impaired glucose regulation • Oral glucose tolerance test • Coronary angioplasty

## Introduction

Diabetes mellitus is an important public health problem. Its prevalence is variable and increases with age, i.e. in the USA 9.6% of the population aged over 20 years suffer from known diabetes.<sup>1</sup> Data from European citizens show that prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose in elderly people is 10–20% and 30–35%, respectively.<sup>2</sup> Results from the Framingham heart study show that incidence has doubled in the last 30 years<sup>3</sup> and an increase in prevalence worldwide is predicted for the forthcoming decades.<sup>4</sup>

In patients with coronary artery disease, a number of studies have demonstrated a greater prevalence of diabetes compared with the general population.<sup>5–7</sup> However, limited data are available in patients who undergo percutaneous coronary intervention (PCI). Muhlestein *et al.*<sup>8</sup> reported that 61% of patients showed abnormal fasting plasma glucose (FPG) and found a significant correlation between FPG and mortality. Diabetes is also known to negatively affect PCI results,<sup>9,10</sup> so specific measures such as glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and drug eluting stents during PCI are recommended in these patients.

\* Corresponding author. Tel: +34 985 10 94 17, Fax: +34 985 27 46 88, Email: [jesusdelahera@gmail.com](mailto:jesusdelahera@gmail.com)

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2009. For permissions please email: [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org).

The most effective diagnostic method to identify the abnormal glucose regulation (AGR) in patients with coronary artery disease was controversial until the European Society of Cardiology classified the oral glucose tolerance test (OGTT) as a Type I recommendation for patients with cardiovascular disease without known diabetes to detect glucose intolerance or newly detected diabetes. Oral glucose tolerance test offers higher accuracy in comparison with FGP.<sup>11</sup>

Here, we aimed to determine the prevalence of AGR, especially newly detected diabetes, in patients referred for PCI, to describe the clinical profile of patients with prediabetes and newly detected diabetes and analyse the in hospital and 12 month outcome in patients with newly detected diabetes and prediabetes and to compare it with that of patients with known diabetes. The hypothesis of the study would be the possible worse outcome in patients with newly detected diabetes who undergo PCI and consequently the theoretical benefit of specific measurements of revascularization.

## Methods

All consecutive patients managed with PCI in a tertiary hospital that is centre of reference of interventional cardiology and cardiac surgery for a population of 1 088 036 inhabitants were prospectively recruited from 1 November 2005 to 31 May 2006. Patients with ST elevation myocardial infarction were excluded from the study due to the fact that in our centre the program of primary PCI is not universal and is performed only while the catheterization laboratory is opened.

Troponin levels were systematically registered 6 h post PCI. Before hospital discharge, the following data were obtained by clinical interview: demographic data, cardiovascular risk factors, family history of early coronary disease, and diabetes, previous history of coronary artery disease, presence of peripheral artery or cerebrovascular disease, extension of previously diagnosed coronary artery disease, description of PCI, in hospital cardiovascular events, and medications on discharge. Blood pressure, weight, height, and waist circumference were also recorded. Two weeks after discharge, patients without a previous diagnosis of diabetes underwent FPG and OGTT with 75 g of glucose. Blood samples from every patient were drawn to measure basal insulin, glycated haemoglobin A1c (HbA1c), lipid, hepatic, and renal profile and microalbuminuria. Laboratory studies were done according to the normal practice of our hospital: glycaemia were analysed by the enzymatic method from Modular Roche Diagnostics (Mannheim, Germany), HbA1c by means of quantification chromatography (ADAMS A1c, Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, USA) and insulinemia by immunoassay electrochemoluminescence (Eleclys 2010, Roche Diagnostics).

Clinical events of the whole population were registered during the admission and 12 month follow up in the cardiology office or by telephone contact. The last follow up assessment was on 2 October 2007. In hospital major adverse cardiovascular events (MACE) included were: non fatal MI and need of percutaneous revascularization or stroke (only the patients discharged alive who performed the OGTT were included in the study). MACE at 12 months were death, non fatal MI, and new PCI or stroke. The diagnosis of acute myocardial infarction, including the in hospital and post PCI, was established following the universal definition of myocardial infarction.<sup>12</sup>

All patients gave written informed consent before recruitment and the study was approved by the local research Ethics Committee.

## Definition of glycometabolic state

Known diabetes was based on a previous diagnosis before PCI in accordance with the recommendations of the WHO 1999.<sup>13</sup> FPG and OGTT were made 15 days after hospital discharge for patients without a previous diagnosis of diabetes. Plasma glucose levels were measured (mmol/L) at the start of the OGTT (FPG) and at 2 h post challenge (2 h PC). Patients were divided according to the results of the OGTT (WHO, 1999) as follows: normal glucose regulation:  $FPG < 6.1 + 2 h PC < 7.8$ ; impaired fasting glucose:  $FPG \geq 6.1$  and  $< 7.0 + 2 h PC < 7.8$ ; impaired glucose tolerance:  $FPG < 7.0 + 2 h PC \geq 7.8$  and  $< 11.1$ , and newly detected diabetes:  $FPG \geq 7.0$  or  $2 h PC \geq 11.1$ .

The term AGR is used to describe the presence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, or newly detected diabetes and the term prediabetes is used to describe the presence of impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. The homeostasis model assessment (HOMA) index was calculated according to the formula described by Matthews *et al.*<sup>14</sup>:  $\text{insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucose } (\text{mmol/L}) / 22.5$ .

## Statistical analysis

Results for normally distributed continuous variables are expressed as the mean value and standard deviation, and continuous variables with non normal distribution are presented as median values (interquartile intervals). Analysis of normality of the continuous variables was performed with the Kolmogorov Smirnov test. Categorical variables are expressed as percentages. For the purpose of this analysis, patients with impaired fasting glucose or impaired glucose intolerance were classified within the category of prediabetes. Differences among groups were analysed by means of the non parametric Mann Whitney *U* test for continuous variables. Categorical data were analysed by means of the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, as appropriate. Differences were considered to be statistically significant, if the null hypothesis could be rejected with 95% confidence ( $P < 0.05$ ). We performed a multivariable analysis to determine whether the glycemic status, defined as newly detected diabetes, AGR, glucose levels at baseline or after 2 h were predictors of events at 12 months. The analysis was adjusted by variables that are classically considered as determinants of events (age, indication of PCI, three vessel disease or left main disease, ejection fraction, treatment with drug eluting stents, IIb/IIIa inhibitors, and statins). Linear trends were verified using the Cochran Armitage test for categorical data and regression lines of the logit for each of the continuous variables. We also include a Kaplan Meier analysis at 12 months. The SPSS 13.0 statistical software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all calculations.

## Results

### Analysis of glycometabolic state in the entire population

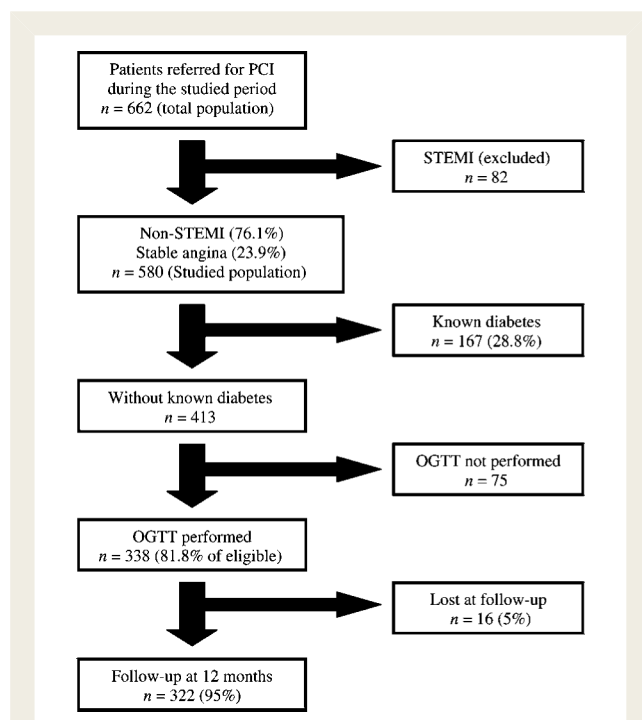
Percutaneous coronary intervention was performed over a period of 7 months in 662 consecutive patients in our hospital. Eighty two patients were excluded due to acute coronary syndrome with ST segment elevation. Oral glucose tolerance test was not done

in 167 patients with known diabetes and in another 75 patients without a previous diagnosis of diabetes (41 refused testing, 31 lost contact, and 3 deaths in the following 15 days post PCI). Oral glucose tolerance test was done in the remaining 338 patients (81.8% of the eligible population). The indication for PCI was due to non ST elevation acute coronary syndrome in 76.1% and to stable angina in 23.9% (Figure 1).

The true glycometabolic state metabolism after performing OGTT in the studied population ( $n = 580$ ) which underwent PCI (95% CI) was: known diabetes 28.8% (25.2–32.6), newly detected diabetes 16.2% (13.1–19.8), impaired glucose tolerance 24.5% (20.8–28.5), impaired fasting glucose 1% (0.4–2.4), and normal glucose regulation 29.5% (25.5–33.7). No significant differences were seen in the glycometabolic distribution in patients who had undergone PCI for acute coronary syndrome compared with those for stable angina.

## Cohort of patients who underwent oral glucose overload

The demographic and clinical characteristics of the population without a previous diagnosis of diabetes are shown in Table 1. The most relevant analytical data are shown in Table 2, and Table 3 shows the characteristics of their coronary disease, data related to PCI, and clinical outcome. In hospital outcome and 12 months follow up were successfully obtained in 100 and 95% of patients, respectively.



**Figure 1** Distribution of the population referred for PCI. STEMI, ST elevation myocardial infarction; non STEMI, non ST elevation myocardial infarction.

Significantly higher age (70.6 vs. 63.7,  $P = 0.009$ ), a trend towards more frequent family history of diabetes (32.5% vs. 20.7%,  $P = 0.07$ ), and more frequent vascular disease (24.7% vs. 12.9%,  $P = 0.05$ ) were found when comparing patients with newly detected diabetes with those who were normoglycemic. Higher levels of HbA1c (5.2% vs. 4.7%,  $P = 0.001$ ), basal insulin (9 vs. 7  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ,  $P = 0.006$ ), and microalbuminuria (0.82 vs. 0.54 mg/mmol creatinine,  $P = 0.001$ ) were found among the population with newly detected diabetes. These patients also present a trend towards more frequent multi vessel coronary disease (59.7% vs. 46.4%,  $P = 0.07$ ).

We also found a higher age (67.9 vs. 63.7,  $P = 0.018$ ), more frequent insulin resistance (HOMA 1.8 vs. 1.6,  $P = 0.03$ ), and more frequent multivessel disease (62% vs. 46.4%,  $P = 0.03$ ) in the group of patients with prediabetes (including impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance) than the group of normoglycemics.

## Follow-up of the patients who underwent the oral glucose overload

Patients with newly detected diabetes presented a trend towards more frequently in hospital adverse events in comparison with normoglycemic patients (6.5% vs. 1.4%,  $P = 0.06$ ) (Table 3). However, in the multivariable analysis, the glycemic status of the patients without known diabetes was not predictor of events at 12 months (Table 4) after having adjusted by the variables that are classically considered as determinants of the outcome of the PCI.

## Clinical profile and follow-up of the patients with known diabetes

Of the 167 patients with known diabetes, there were 8 in hospital deaths and 25 patients without complete follow up at 12 months. Baseline characteristics of the patients were: age 70.2 (60–75), male gender 94 (70.1%), indication of PCI due to acute coronary syndrome 122 (91%), ejection fraction 62% (45–62), left main disease 11 (8.2%), multivessel disease 101 (75.4%), and utilization of drug eluting stents 64 (47.8%). At follow up, a MACE was registered in 30.6% at 12 months (14 death, 10 myocardial infarction, 14 new PCI, and 3 stroke), a percentage that was significantly higher than in normoglycemics (10.7%,  $P < 0.001$ ), prediabetics (10.7%,  $P < 0.001$ ), and patients with newly detected diabetes (12.9%,  $P < 0.001$ ) (Figure 2).

## Discussion

Previous studies show a high prevalence of AGR in patients with coronary artery disease.<sup>6,7</sup> In our series, 28.8% had known diabetes, 16.2% newly detected diabetes, 25.5% prediabetes, and 29.5% were normoglycemics. Our results expand previous knowledge of the glycometabolic state in patients with coronary artery disease as this is, to our knowledge, the first study to provide data based on an OGTT specifically in patients who undergo PCI that included a high rate in the performance of OGTT (81.8% of the patients). Furthermore, our series underlines the high diagnostic benefit of the OGTT and the Class I

**Table 1** Clinical profile of patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus and comparison among subgroups

	Total (n = 338)	AGR (n = 198)	Normoglycaemia (n = 140)	Prediabetes (n = 121)	NDD (n = 77)	P-value*	P-value**	P-value***
Age (years)	66.5 (56–74)	70.2 (58–75)	63.7 (51–73)	67.9 (58–75)	70.6 (58–75)	0.001	0.018	0.009
Males	271 (80.1)	159 (80.3)	112 (80.0)	96 (79.3)	63 (81.8)	0.79	0.98	0.77
FH DM	87 (25.7)	58 (29.3)	29 (20.7)	33 (27.2)	25 (32.5)	0.14	0.39	0.07
Arterial hypertension	168 (49.7)	100 (50.5)	68 (48.6)	56 (46.3)	44 (57.1)	0.59	0.75	0.25
Dyslipaemia	164 (48.5)	98 (49.5)	66 (47.1)	56 (46.3)	42 (54.5)	0.72	0.93	0.33
Active smokers	96 (28.4)	50 (25.5)	46 (32.8)	33 (27.3)	17 (22.1)	0.19	0.37	0.14
Obesity (BM > 30 kg/m <sup>2</sup> )	120 (35.5)	72 (36.4)	48 (34.3)	45 (37.2)	27 (35.1)	0.62	0.67	0.93
Waist circumference (cm)	98 (92–102)	98.0 (92–103)	97.2 (91–102)	97.2 (92–103)	98.5 (94–103)	0.20	0.64	0.10
Systolic BP (mmHg)	134 (126–147)	135 (121–148)	132 (119–145)	133 (120–145)	140 (129–155)	0.13	0.68	0.02
Previous AM	126 (37.3)	77 (38.9)	49 (35.0)	46 (38.1)	31 (40.2)	0.39	0.57	0.40
Previous revascularization	47 (13.9)	28 (14.1)	19 (13.6)	17 (14.0)	11 (14.3)	0.99	0.88	0.95
Previous vascular disease	52 (15.4)	34 (17.1)	18 (12.9)	15 (12.4)	19 (24.7)	0.36	0.91	0.05
ACS	257 (76.0)	148 (74.7)	109 (77.8)	89 (73.5)	59 (76.6)	0.64	0.43	0.98
β-Blockers at discharge	251 (74.3)	145 (73.2)	106 (75.7)	89 (73.5)	56 (72.7)	0.50	0.74	0.62
ACE-inhibitors/ARB at discharge	135 (39.9)	84 (42.4)	51 (36.4)	48 (39.7)	36 (46.7)	0.12	0.58	0.20
Statins at discharge	274 (81.1)	157 (79.3)	117 (83.6)	90 (74.4)	67 (87.0)	0.11	0.07	0.43

Data available for all variables in 331 patients. Categorical variables are expressed as absolute values and percentages and numerical variables as medians (lower and upper quartile). Prediabetes: includes impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. AGR, abnormal glucose regulation (includes prediabetes and NDD); NDD, newly detected diabetes; FH DM, family history of diabetes; BP, blood pressure. Previous revascularization: includes PCI and CABG. ACS, acute coronary syndrome.

\*P-value between normoglycaemia and AGR.

\*\*P-value between normoglycaemia and prediabetes.

\*\*\*P-value between normoglycaemia and NDD.

**Table 2 Analytical profile of patients without previous diagnosis of diabetes mellitus and comparison among subgroups**

	Total (n = 338)	AGR (n = 198)	Normoglycaemia (n = 140)	Prediabetes (n = 121)	NDD (n = 77)	P-value*	P-value**	P-value***
Fasting plasma glucose (mmol/L)	5.4 (5.0–5.9)	5.6 (5.3–6.2)	5.2 (4.9–5.4)	5.5 (5.0–5.8)	6.2 (5.5–7.0)	a	a	a
Glycaemia 2H (mmol/L)	8.2 (6.9–10.7)	10.2 (8.6–12.1)	6.5 (5.6–7.2)	8.9 (8.2–10.0)	12.8 (11.8–14.9)	a	a	a
HBA1c	4.8 (4.5–5.1)	4.9 (4.7–5.2)	4.7 (4.5–4.9)	4.8 (4.6–5.1)	5.2 (4.9–5.5)	0.006	0.003	0.001
nsulinemia (µU/mL)	7.7 (5.1–11.1)	8.4 (5.3–12.2)	7.0 (4.5–9.9)	7.5 (5.1–12.1)	9.0 (5.8–12.6)	0.003	0.10	0.006
HOMA	1.8 (1.2–2.8)	2.1 (1.3–3.3)	1.6 (1–2.7)	1.8 (1.2–3.1)	2.7 (1.5–4)	0.001	0.03	0.001
Microalbuminuria (mg/mmol crea)	0.65 (0.30–1.76)	0.76 (0.33–2.30)	0.54 (0.27–0.54)	0.65 (0.32–2.00)	0.82 (0.39–3.22)	0.02	0.17	0.01
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.3 (1.8–2.8)	2.2 (1.7–2.8)	2.3 (1.9–2.8)	2.3 (1.8–2.8)	2.2 (1.7–2.9)	0.31	0.60	0.31
Triglyceride (mmol/L)	1.3 (1.0–1.8)	1.3 (1.0–1.8)	1.1 (0.9–1.7)	1.3 (0.9–1.8)	1.5 (1.1–2.1)	0.08	0.41	0.05

Data available for all variables in 321 patients. Numerical variables are expressed as medians (lower and upper quartile). Prediabetes: includes impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. AGR, abnormal glucose regulation (includes prediabetes and NDD); NDD, newly detected diabetes; Glycaemia 2H, glycaemia 2 h post-challenge; HOMA, homeostasis model assessment.

\*P-value is not calculated, because they are different by definition.

\*\*P-value between normoglycaemia and AGR.

\*\*\*P-value between normoglycaemia and prediabetes.

\*\*\*\*P-value between normoglycaemia and NDD.

recommendation indicated in the last European Guidelines in these patients.<sup>11</sup> Oral glucose tolerance test allowed to correctly diagnose 41.7% of the population who were previously considered as non diabetics (newly detected diabetes and prediabetes) and subsequently apply the adequate measures of secondary prevention in these patients.

### Newly detected diabetes and clinical implications

Given the poor evolution after PCI in the diabetic population due to higher rate of restenosis, more frequent inflammatory component, endothelial dysfunction, prothrombotic state, and associated comorbidity,<sup>15</sup> it is particularly important to diagnose patients with newly detected diabetes. A recent document of the ACC/AHA<sup>16</sup> includes diabetes as one of the determining factors for estimating the risk of the in hospital mortality of PCI. Previous knowledge of the glycometabolic state will also allow patients with newly detected diabetes to benefit from therapies with a demonstrable value, such as receptor blockers of the glycoprotein IIb/IIIa,<sup>17,18</sup> drug eluting stents<sup>19,20</sup> and even the possibility of coronary artery by pass grafting revascularization. Thus, the identification of patients with newly detected diabetes who are candidates for revascularization has therapeutic implications and may allow to choose the best strategy for treatment.

The results of our study raise the question whether patients with newly detected diabetes present a similar risk profile to patients with known diabetes. In our series, newly diabetic patients presented a typical metabolic profile for diabetes and clearly different from the clinical profile of normoglycemic patients, i.e. higher age and systolic blood pressure, increased triglycerides, previous vascular disease, and a trend towards to more frequent multivessel coronary disease than normoglycemic patients. Thus, it would be expected that newly detected diabetes confers a higher risk than normoglycemic patients.

Our series shows a trend towards higher percentage of major in hospital events in patients with newly detected diabetes in comparison with normoglycemic patients. However, in the multivariable analysis, the glycemic status, defined as the presence of newly detected diabetes, AGR, or the values of FPG or glucose at 2 h post challenge, was not predictor of events at 12 months. A different outcome in patients with known diabetes in comparison with patients without diabetes was also observed, independently of their glycemic status. On the basis of the results of our study, the presence of newly detected diabetes did not have any influence in the outcome in patients managed with PCI and consequently they probably did not obtain any benefit of the measures recommended for known diabetic patients, such as treatment with IIb/IIIa inhibitors or drug eluting stents. However, other interventions such as statin administration prior to the PCI,<sup>21</sup> beginning of a hypoglycemic treatment,<sup>22</sup> or a closer supervision of secondary prevention<sup>23</sup> may improve the outcome. This hypothesis is based on the idea that the AGR may behave with a progressive score of risk: normoglycemic, prediabetes, newly detected diabetes, and clinically established diabetes, instead of being a binary variable (diabetic or

**Table 3** Data of coronary disease, percutaneous coronary intervention, and major adverse cardiovascular events in patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus and comparison among subgroups

	Total (n = 338)	AGR (n = 198)	Normoglycaemia (n = 140)	Prediabetes (n = 121)	NDD (n = 77)	P-value*	P-value**	P-value***
Multivessel disease	186 (55.0)	121 (61.1)	65 (46.4)	75 (62.0)	46 (59.7)	0.01	0.03	0.07
Left main disease	22 (6.5)	16 (8.1)	6 (4.3)	9 (7.4)	7 (9.1)	0.23	0.31	0.58
EF	62 (52-62)	62 (50-62)	62 (55-62)	62 (52-62)	62 (46-62)	0.86	0.65	0.73
Iib/IIIa inhibitors	129 (38.2)	76 (38.3)	53 (37.8)	43 (35.5)	33 (42.9)	0.55	0.53	0.64
DES	133 (39.3)	87 (43.9)	46 (32.9)	51 (42.1)	36 (46.7)	0.08	0.13	0.08
MACE (in hospital)	10 (3.0)	8 (4.0)	2 (1.4)	3 (2.5)	5 (6.5)	0.11	0.3	0.06
AMI	9	8	1	3	5			
Stroke	0	0	0	0	0			
New PCI	3	10	1	0	2			
MACE (12 months)	38 (11.2)	23 (11.6)	15 (10.7)	13 (10.7)	13 (12.9)	0.53	0.39	0.59
AMI	17	11	6	5	6			
Stroke	4	4	0	3	1			
New PCI	20	10	10	4	6			
Death	10	6	4	4	2			

Data available for all variables in 320 patients. Categorical variables expressed as absolute values and percentages and numerical variables in medians (lower and upper quartile). Prediabetes: Includes Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. AGR, abnormal glucose regulation (includes prediabetes and NDD). NDD, newly detected diabetes; EF, ejection fraction; DES, drug-eluting stents; MACE, major adverse cardiovascular events; PCI, percutaneous coronary intervention; expressed in absolute value and percentage and the absolute value of each of the different components are also included in the table.

\*P-value between normoglycaemia and AGR.

\*\*P-value between normoglycaemia and prediabetes.

\*\*\*P-value between normoglycaemia and NDD.

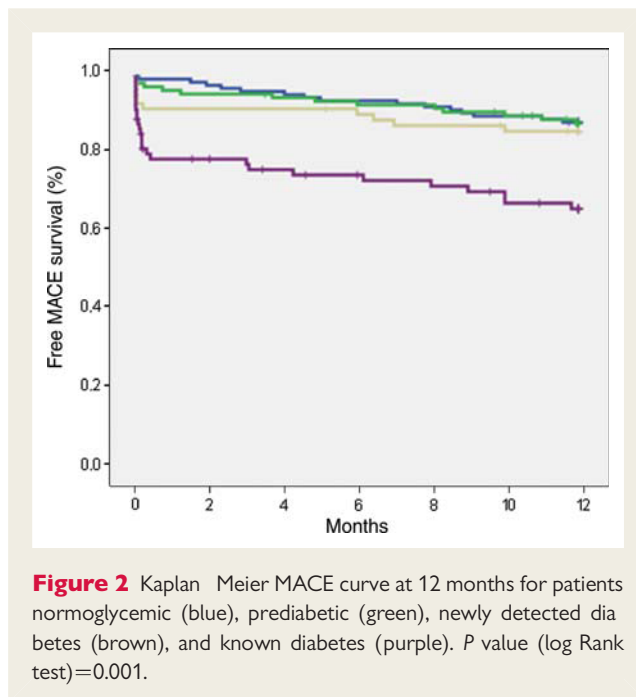
**Table 4** Multivariable analysis of 12 months major adverse cardiovascular events in patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus, expressed by the different possibilities of the glycaemic status

**Total MACE at 12 months**

- Newly detected diabetes OR 1.21 (0.51-2.85), P = 0.65
- Abnormal glucose regulation OR 0.64 (0.29-1.40), P = 0.26
- FPG OR 0.98 (0.96-1.01), P = 0.31
- Glucose 2 h post challenge OR 1.00 (0.99-1.00), P = 0.61

FPG, fasting plasma glucose. The presence of newly detected diabetes and abnormal glucose regulation are analysed as categorical variables and the values of the FPG and glucose 2 h post-challenge as continuous variables.

non diabetic). Each score may have a particular prognosis and outcome<sup>24-26</sup> probably related to the time of evolution of the disease and each one with its specific treatment option. Precisely, the longer follow up with its associated probability of progression to more severe degrees of dysglycaemia, a different population with higher percentage of patients with abnormal level of glucose at baseline and the lack of utilization of drug eluting stents and Iib/IIIa inhibitors may explain the higher incidence of



**Figure 2** Kaplan-Meier MACE curve at 12 months for patients normoglycemic (blue), prediabetic (green), newly detected diabetes (brown), and known diabetes (purple). P value (log Rank test)=0.001.

events reported by Muhlestein *et al.*<sup>8</sup> in comparison with our series. Larger series of patients followed after PCI are necessary to confirm this hypothesis.

## Prediabetes, coronary artery disease, and percutaneous coronary intervention

After performing OGTT, prediabetes was present in 25.5% of our population. The clinical impact and management of prediabetes in patients with coronary artery disease are still controversial. In the follow up of patients included in the Euro Heart Survey,<sup>24</sup> prediabetes was not shown to be an independent prognostic risk factor. Similar results have been shown in post menopausal females with coronary artery disease and impaired fasting glucose, according to the ADA 2003 criteria.<sup>27</sup> In the same way, currently there is no data demonstrating worse results of PCI in prediabetics. Therefore, diagnosis of prediabetes would not imply changes in attitude towards PCI. However, other studies have demonstrated the relationship between prediabetes and cardiovascular clinical events.<sup>25,26,28</sup> Both prediabetics and newly diabetics may benefit from other measures. A change in life style improves outcomes in both groups<sup>23,29</sup> and drugs such as metformin and rosiglitazone have demonstrated the ability to delay the progression towards diabetes in prediabetic patients.<sup>29,30</sup> Thus, the diagnosis of prediabetes suggests the need for a greater emphasis on secondary prevention.

## Study limitations

A limitation of the study is that the OGTT was performed 2 weeks after the hospital discharge and, although ideally it should have been done prior to the PCI, it was not possible due to logistic reasons. However, no differences were found in previous reports when the OGTT was performed in hospital or in an out patient basis.<sup>31</sup> Moreover, patients in whom OGTT was not performed (75 of 413 eligible patients) were generally older, in a worse functional class and some of them died while in the hospital. As patients with ST elevation acute coronary syndrome were also excluded, a selection bias cannot be excluded and the results may not be extrapolated to all the patients referred for PCI. Finally, in our series, the IIb/IIIa inhibitors and drug eluting stents were under used in comparison with previous reports, and these may have modified the outcome in the newly diabetic population.

## Conclusions

The prevalence of newly detected diabetes and AGR in patients with coronary artery disease who undergo PCI is very high. The presence of newly detected diabetes had no influence in the 1 year outcome. Oral glucose tolerance test performed previously to a PCI procedure may provide valuable information to modify secondary prevention measures, but data to recommend a modification in the strategy of revascularization in these patients are still lacking. Our findings should be confirmed in larger series that include the whole spectrum of patients treated with percutaneous interventions.

## Acknowledgements

The authors wish to thank Julieta Alvarez Uría for her laboratory support. We acknowledge Dainora Jaloveckas for her assistance in drafting the manuscript.

## Funding

This study was supported by a clinical research grant from the Spanish Society of Cardiology.

**Conflict of interest:** none declared.

## References

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institute of Health; 2005.
2. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;**26**: 61–69.
3. Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, Vasan RS, Levitzky YS, D'Agostino RB. Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from 1970s to the 1990s: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006;**113**:2914–2918.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;**27**: 1047–1053.
5. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;**359**:2140–2144.
6. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons-Selander E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;**25**:1880–1890.
7. Hu DY, Pan CY, Yu JM, for the China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J* 2006;**27**:2573–2579.
8. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL, Pearson RR, Carlquist JF. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;**146**:351–358.
9. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, Davis BR, Holmes DR Jr. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era. *Circulation* 2004;**109**:476–480.
10. Wilson SR, Vakili BA, Sherman W, Sanborn TA, Brown DL. Effect of diabetes on long-term mortality following contemporary percutaneous coronary intervention: analysis of 4,284 cases. *Diabetes Care* 2004;**27**:1137–1142.
11. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Bergh G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Papanicolaou D, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;**28**:88–136.
12. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of the joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;**116**:2634–2653.
13. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;**15**:539–553.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;**28**: 412–419.
15. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;**25**:190–198.
16. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, McKay CR, Klein LW, Krone RJ, Ho KK, Rumsfeld JS, Smith SC Jr, Weintraub WS. Risk-Adjusted Mortality Analysis of Percutaneous Coronary Interventions by American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Recommendations. *Am J Cardiol* 2007;**99**:189–196.
17. Lincoff M. Important Triad in Cardiovascular Medicine: Diabetes, Coronary Intervention, and Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade. *Circulation* 2003;**107**:1556–1559.

18. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Thérroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;**104**:2767-2771.
19. Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, Geert-Jan L, Abizaid AS, Sousa AG, Wuelfert E, Wietze L, Sousa JE, Serruys PW, Morice MC, for the RAVEL Investigators. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL trial. *Eur Heart J* 2004;**25**:107-112.
20. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, Varma MR, Zhou Z, Mauri L. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation* 2008;**118**:2277-2285.
21. Merla R, Reddy NK, Wang FW, Uretsky BF, Barbagelata A, Birnbaum Y. Meta-analysis of published reports on the effect of statin treatment before percutaneous coronary intervention on periprocedural myonecrosis. *Am J Cardiol* 2007;**100**:770-776.
22. Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, Standl E, Rydén L, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2008;**29**:177-184.
23. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;**348**:383-393.
24. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte OP, Reimer W, Simoons-WL, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;**27**:2969-2974.
25. Otten R, Kline-Rogers E, Meier DJ, Dumasia R, Fang J, May N, Resin Y, Armstrong DF, Saab F, Petrina M, Eagle KA, Mukherjee D. Impact of pre-diabetic state on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2005;**91**:1466-1468.
26. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance. The Australian diabetes, obesity, and lifestyle study (AusDiab). *Circulation* 2007;**116**:151-157.
27. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Cauley JA, Hulley S, Barrett-Connor E. Impaired fasting glucose and cardiovascular outcomes in postmenopausal women with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;**142**:813-820.
28. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, Erikssen J, Thaulow E. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999;**22**:45-49.
29. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;**346**:393-403.
30. The DREAM Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;**368**:1096-1105.
31. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Rydén L, Tenerz A. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care* 2008;**31**:36-38.



## 4.2 Publicación

De la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García-Ruiz JM, Fernández-Cimadevilla OC, Carro A, Avanzas P, Torres F, Bayón J, Menéndez T, Jiménez-Navarro M, Delgado E. **Performance of glycated hemoglobin and a risk model for detection of unknown diabetes in coronary patients** Rev Esp Cardiol 2011;64:759-65.



## Artículo original

## Rendimiento de la glucohemoglobina y un modelo de riesgo para la detección de diabetes desconocida en pacientes coronarios

Jesús M. de la Hera<sup>a,\*</sup>, José M. Vegas<sup>b</sup>, Ernesto Hernández<sup>b</sup>, Iñigo Lozano<sup>a</sup>, José M. García-Ruiz<sup>a</sup>, Oliva C. Fernández-Cimadevilla<sup>a</sup>, Amelia Carro<sup>a</sup>, Pablo Avanzas<sup>a</sup>, Francisco Torres<sup>a</sup>, Jeremías Bayón<sup>a</sup>, Teresa Menéndez<sup>c</sup>, Manuel Jiménez-Navarro<sup>d</sup> y Elías Delgado<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>b</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Cabueñes, Gijón, Asturias, España

<sup>c</sup>Departamento de Endocrinología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>d</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

## Historia del artículo:

Recibido el 10 de diciembre de 2010

Aceptado el 17 de marzo de 2011

On-line el 12 de julio de 2011

## Palabras clave:

Sobrecarga oral de glucosa

Diabetes mellitus tipo 2

Estimación de riesgo

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Clásicamente, la sobrecarga oral de glucosa ha diagnosticado la diabetes desconocida. Recientemente, la *American Diabetes Association* ha aceptado un valor de glucohemoglobina  $\geq 6,5\%$  como criterio de diabetes desconocida. Pretendemos conocer la rentabilidad que tiene la glucohemoglobina para la detección de diabetes desconocida y validar un modelo que permita ajustar la realización de la sobrecarga oral de glucosa en enfermos coronarios.

**Métodos:** Se estudia el perfil glucémico de 338 enfermos coronarios sin diabetes conocida. Se usan los criterios de la *American Diabetes Association* de 2010 y, mediante regresión logística, se construye un modelo predictor de diabetes desconocida. Se valida el modelo en otra cohorte.

**Resultados:** Se diagnosticó diabetes desconocida a 26 enfermos mediante glucohemoglobina y/o glucemia basal. Los demás presentaban, tras realizar sobrecarga oral de glucosa: diabetes desconocida, 53 (17%); prediabetes, 144 (46,2%), y normoglicemia, 115 (36,8%). Método diagnóstico de diabetes desconocida: glucemia basal, 25,3%; glucohemoglobina, 7,6%, y sobrecarga oral de glucosa, 67,1%. Un modelo que incluye glucemia basal, glucohemoglobina, fracción de eyección de ventrículo izquierdo, edad y enfermedad vascular no coronaria resultó eficaz como predictor de diabetes desconocida tras sobrecarga oral de glucosa: área bajo la curva ROC, 0,8 (intervalo de confianza del 95%, 0,74-0,87). Realizando sobrecarga oral de glucosa sólo a la población con puntuación del modelo  $> 6$  (el 31% del total), podemos localizar al 83% de los casos de diabetes desconocida reales (sensibilidad, 75%; especificidad, 73%; valor predictivo positivo, 40%; valor predictivo negativo, 93%). El modelo se validó correctamente en otra cohorte de 115 pacientes (área bajo la curva ROC, 0,84 [intervalo de confianza del 95%, 0,74-0,95]).

**Conclusiones:** La glucohemoglobina diagnóstica aisladamente pocos casos de diabetes desconocida. Sin embargo, su incorporación a un modelo de riesgo permite optimizar la indicación de la sobrecarga oral de glucosa, con un aprovechamiento óptimo.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Performance of Glycated Hemoglobin and a Risk Model for Detection of Unknown Diabetes in Coronary Patients

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Traditionally, the oral glucose tolerance test has been useful to diagnose unknown diabetes. Recently, the American Diabetes Association committee has accepted glycated hemoglobin  $\geq 6.5\%$  as a criterion for unknown diabetes. The aim was to determine the benefit of glycated hemoglobin for diagnosing unknown diabetes and also create a predictive model that adjusts the indication for oral glucose tolerance test in coronary patients.

**Methods:** We examined the glycemic profile of 338 coronary patients without previous diagnosis of diabetes, applying 2010 American Diabetes Association criteria. A unknown diabetes risk predictive model was developed using logistic regression analysis, and then validated in another cohort.

**Results:** Using the glycated hemoglobin criteria and/or fasting plasma glucose, unknown diabetes was diagnosed in 26 patients. The remaining patients were classified according to oral glucose tolerance test as follows: unknown diabetes 53 (17%), prediabetes 144 (46.2%), and normoglycemic 115 (36.8%). The diagnostic method for unknown diabetes was fasting plasma glucose in 25.3%, glycated hemoglobin in 7.6%, and oral glucose tolerance test in 67.1%. A risk model including fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, left ventricular ejection fraction, age, and noncoronary vascular disease was shown to effectively predict unknown diabetes after oral glucose tolerance test: area under the ROC curve 0.8

## Keywords:

Oral glucose tolerance test

Type 2 diabetes

Risk assessment

\* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Julián Clavería s/n, 33006 Oviedo, Asturias, España.  
Correo electrónico: jesusdelahera@gmail.com (J.M. de la Hera).

(95% confidence interval: 0.74-0.87). When the oral glucose tolerance test is restricted to patients with a risk score  $>6$  (31% of our sample) we properly identify 83% of unknown diabetes cases (sensitivity: 75%, specificity: 73%, positive predictive value: 40%, negative predictive value: 93%). The model was adequately validated in another cohort of 115 patients (area under the ROC curve 0.84 [95% confidence interval: 0.74-0.95]).

**Conclusions:** In coronary patients, glycated hemoglobin alone failed to detect many cases of unknown diabetes. However, its inclusion in a risk prediction model leads to optimizing the usefulness of oral glucose tolerance test.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Abreviaturas

A<sub>1C</sub>: glucohemoglobina  
 DD: diabetes desconocida  
 GB: glucemia basal  
 Glu-2 h: glucemia 2 h tras la SOG  
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo  
 SOG: sobrecarga oral de glucosa

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de la diabetes está aumentando en la población general<sup>1</sup> y este incremento tiene repercusiones negativas en varias enfermedades, con lo que da lugar a un grave problema de salud pública. Por consiguiente, en los últimos años se han presentado muchos estudios que describen la relación entre la hiperglucemia y la enfermedad coronaria, desde su valor pronóstico en el síndrome coronario agudo<sup>2,3</sup> hasta su elevada prevalencia, no siempre bien diagnosticada, en pacientes con enfermedad coronaria<sup>4,5</sup>.

Dada la alta prevalencia de un metabolismo de la glucosa anormal en los pacientes coronarios, es de sumo interés el diagnóstico de la diabetes desconocida (DD). Se ha demostrado que la DD es predictor de mal pronóstico en los pacientes con enfermedad coronaria<sup>6</sup>. El diagnóstico precoz de la DD sería útil, ya que los datos existentes indican que un inicio inmediato del tratamiento antidiabético mejora el pronóstico<sup>7</sup>.

Para intentar abordar este problema no resuelto, la Sociedad Europea de Cardiología y la *European Society for the Study of Diabetes* publicaron conjuntamente unas guías<sup>8</sup> en las que se recomendaba realizar una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) a todos los pacientes sin una diabetes conocida a los que se diagnosticara una enfermedad cardiovascular (recomendación de clase I, nivel de evidencia B). Sin embargo, el empleo de la SOG no está ampliamente difundido en la práctica médica cotidiana actual. Hay varias razones que podrían explicar este hecho: la carga económica, los posibles efectos secundarios, la variabilidad técnica<sup>9</sup> e incluso la diferente fiabilidad en función de diferentes escenarios clínicos<sup>10,11</sup>.

En 2010, como consecuencia del uso generalizado de la glucohemoglobina (A<sub>1C</sub>) estandarizada a través del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP)<sup>12</sup>, la *American Diabetes Association* (ADA) aceptó finalmente un valor de A<sub>1C</sub>  $\geq 6,5\%$  como un criterio diagnóstico adicional para la diabetes<sup>13</sup>.

Hasta esta reciente inclusión de la A<sub>1C</sub>, la SOG era el mejor método disponible para el diagnóstico de la DD. Así pues, desde el punto de vista del beneficio diagnóstico, tanto la extensión del uso de la prueba a todos los pacientes con enfermedad coronaria como el momento en que conviene realizarla pueden ser cuestiones controvertidas, sobre todo cuando no estamos seguros del valor

añadido que aporta la inclusión de la A<sub>1C</sub> como criterio diagnóstico en esta población.

Nuestro grupo ha publicado ya un estudio sobre la detección de la DD tras la realización de una SOG a 338 pacientes coronarios a los que se practicó un intervencionismo coronario percutáneo (ICP)<sup>14</sup>. Los objetivos del presente estudio, mediante un nuevo análisis de la mencionada serie, son los siguientes: a) evaluar el valor añadido de la A<sub>1C</sub> para el diagnóstico de la DD en nuestra población, y b) validar un modelo que utilice variables clínicas y analíticas para optimizar el rendimiento de la SOG en los pacientes con el riesgo más elevado de sufrir una DD.

## MÉTODOS

### Población de pacientes

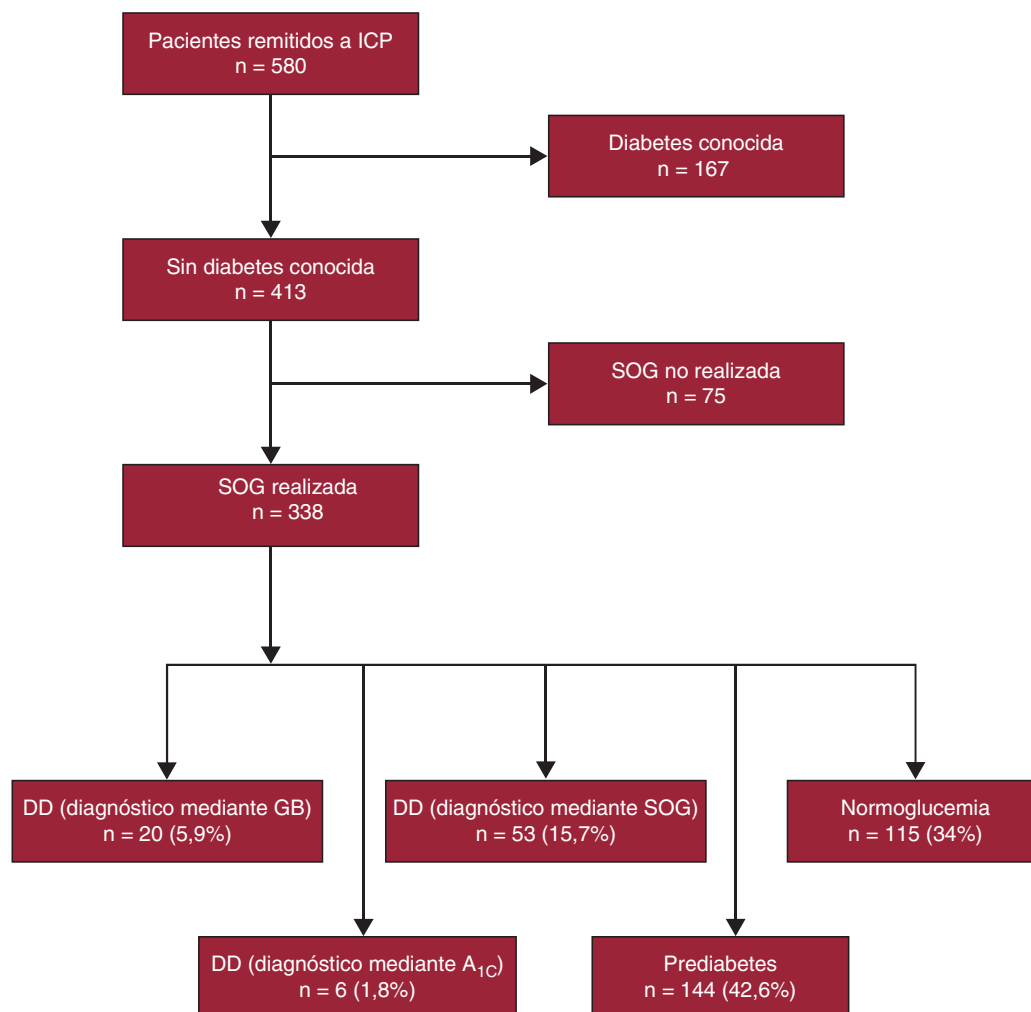
La metodología básica del estudio se ha descrito ya con anterioridad<sup>14</sup>. De modo resumido, se trata de un estudio prospectivo observacional, llevado a cabo mediante el empleo de SOG en una serie de pacientes consecutivos tratados con revascularización mediante ICP entre el 1 de noviembre de 2005 y el 31 de mayo de 2006. Se excluyó del estudio a los pacientes con un diagnóstico previo de una diabetes conocida, a los que fueron tratados con ICP primaria debido a un síndrome coronario agudo con elevación del ST y a los que no firmaron el consentimiento informado (fig. 1).

Durante el ingreso, se recogió una serie de datos clínicos y de exploración física en una entrevista clínica. A las 2 semanas del alta, se determinó un panel metabólico completo, que incluía una SOG con 75 g de glucosa, valores basales de insulinemia, A<sub>1C</sub> (Adams A<sub>1C</sub>; Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, California, Estados Unidos), microalbuminuria y perfiles lipídico, hepático y renal. Los análisis de laboratorio se realizaron según la práctica habitual del departamento de bioquímica. La A<sub>1C</sub>, que se determinó inicialmente con el método japonés, se convirtió luego a unidades NGSP con el empleo de ecuaciones de conversión validadas<sup>15</sup> utilizando un sistema informático de nuestro laboratorio.

Todos los pacientes incluidos firmaron el formulario de consentimiento informado, y el estudio fue aprobado por el comité de investigación de nuestro centro.

### Estratificación del estado glucometabólico

El diagnóstico de diabetes conocida se estableció en función del diagnóstico previo del médico encargado del paciente. Los demás pacientes, sin diabetes conocida, fueron candidatos a la realización de la SOG. Se extrajeron muestras para la determinación de la glucemia basal (GB) y se volvió a obtener muestras a las 2 h de la toma de 75 g de glucosa (Glu-2 h); en ambos casos la determinación se realizó en mg/dl.



**Figura 1.** Distribución de la población remitida a un intervencionismo coronario percutáneo. A<sub>1C</sub>: glucohemoglobina; DD: diabetes desconocida; GB: glucemia basal; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Se utilizaron los criterios de la ADA de 2010<sup>13</sup> para la estratificación del estado glucometabólico; los pacientes se clasifican de la siguiente forma:

- Normoglucemia: GB < 100 + Glu-2 h < 140.
- Glucemia basal alterada: GB ≥ 100 y < 126 + Glu-2 h < 140.
- Intolerancia a la glucosa: GB < 126 + Glu-2 h ≥ 140 y < 200.
- Diabetes: GB ≥ 126 o Glu-2 h ≥ 200 o A<sub>1C</sub> ≥ 6,5%.
- Prediabetes: incluye la glucemia basal alterada y la intolerancia a la glucosa.

Definición de los métodos de diagnóstico de la DD:

- Diagnóstico de la DD mediante la GB, definida como de GB ≥ 126.
- Diagnóstico de la DD mediante la A<sub>1C</sub>, definida como GB < 126 y A<sub>1C</sub> ≥ 6,5%.
- Diagnóstico de DD mediante SOG, definida como GB < 126, A<sub>1C</sub> < 6,5% y Glu-2 h ≥ 200.

#### Elaboración y comparación del modelo de predicción de la diabetes desconocida

Para elaborar un modelo de predicción de la DD basándose en la SOG, se excluyó a los pacientes con GB ≥ 126 mg/dl o A<sub>1C</sub> ≥ 6,5%,

dado que en estos casos la diabetes podía diagnosticarse sin los resultados proporcionados por la SOG.

Tras la elaboración de un modelo de predicción de la DD, se estudió el beneficio aportado por diferentes valores de corte. Además, se evaluó la exactitud diagnóstica de los otros dos modelos, en los que se limita el uso de la SOG a los pacientes con una glucemia basal alterada según los criterios de la ADA y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (GB > 100 y GB > 110 mg/dl, respectivamente).

#### Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan mediante las frecuencias absolutas y relativas, y las variables continuas se presentan con la media ± desviación estándar. La significación de las diferencias basales se determinó con la prueba de  $\chi^2$ , la prueba exacta de Fisher o la prueba no paramétrica, según fuera apropiado. Se consideró que un valor de p bilateral < 0,05 indica significación estadística. Se utilizaron modelos de regresión logística binarios univariados y multivariados para determinar la contribución de las diversas variables al parámetro de valoración final (diabetes desconocida). Si la significación estadística de la regresión univariada era de p < 0,2, solamente la variable que se consideraba clínicamente significativa se introducía en el modelo multivariable escalonado y de eliminación retrógrada. Las variables incluidas en el modelo

multivariable fueron las siguientes: edad, presencia de síndrome coronario agudo, extensión de la enfermedad coronaria, fracción de eyección ventricular izquierda,  $A_{1C}$ , resistencia a la insulina, GB, enfermedad vascular no coronaria, hipertensión, tabaquismo actual e índice de masa corporal.

Para desarrollar una puntuación pronóstica práctica, asignamos una puntuación ponderada proporcional a los valores de *odds ratio* (OR) (con un redondeo al número entero más próximo) a los factores de riesgo identificados mediante el análisis multivariable. Se calculó entonces una puntuación de riesgo para cada paciente, y se dividió a la población en tres categorías de riesgo de DD: riesgo bajo (0 a 5 puntos), riesgo intermedio (6 a 10 puntos) y riesgo alto (11 puntos o más). Calculamos también la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de nuestra puntuación para diferentes valores de corte, con objeto de compararla con otros métodos diagnósticos de la diabetes.

Entre el 15 de enero y el 15 de junio de 2008, se registró una segunda serie de pacientes con enfermedad coronaria ingresados consecutivamente, aunque a diferencia de la primera cohorte, no todos los pacientes fueron tratados con revascularización. Esta serie se utilizó como cohorte de validación; se determinaron los mismos parámetros clínicos y analíticos. Por último, evaluamos el rendimiento de la puntuación para la predicción de la DD en la cohorte de desarrollo y en nuestra cohorte de validación independiente de 115 pacientes. Con objeto de evaluar la capacidad de discriminación, se determinó el área bajo la curva ROC (AUC). Comparamos el AUC de la cohorte inicial con la de la cohorte de validación utilizando una distribución asintótica.

## RESULTADOS

### Características y estado glucometabólico de la población

Durante el periodo de estudio, se practicó una ICP a 580 pacientes, de los que 167 tenían un diagnóstico previo de una diabetes conocida. De los pacientes sin diagnóstico previo de diabetes conocida, se realizó una SOG al 82% (338/413) (fig. 1). En

26 de estos 338 pacientes, la DD pudo diagnosticarse sin la prueba de SOG a las 2 h (20 tenían  $GB \geq 126$  mg/dl y 6,  $A_{1C} \geq 6,5\%$ ). Se clasificó a los 312 pacientes restantes de la siguiente forma: DD, 17%; glucemia basal alterada, 9%; intolerancia a la glucosa, 37,2%, y normoglucesmia, 36,8%. Las características clínicas y analíticas de esta población se muestran en las tablas 1 y 2.

### Determinación de los factores predictivos de la diabetes desconocida

Los factores independientes que precedían DD se indican en la tabla 3. Los factores más potentes en nuestro modelo fueron una  $A_{1C} > 6,1\%$  (6 puntos en la puntuación) y la  $GB > 100$  mg/dl (5 puntos). Se asignaron 3 puntos a los demás factores predictivos (edad  $> 65$  años, presencia de enfermedad vascular no coronaria y fracción de eyección ventricular izquierda  $< 45\%$ ). Según el riesgo de presentar DD, clasificamos a los pacientes de la siguiente forma:  $< 6$  puntos, probabilidad de DD baja (8%); 6-11 puntos, probabilidad de DD intermedia (30%);  $> 11$  puntos, probabilidad de DD alta (63%) (AUC: 0,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,74-0,87) (fig. 2).

### Utilidad diagnóstica de los diferentes modelos

En la tabla 4 se muestra cómo el AUC de nuestro modelo es superior a otros que limitarían la SOG a los pacientes que presenten GB alterada, ya sea definida con criterios de la OMS o con criterios ADA. En nuestro modelo, un valor de corte  $> 6$  proporciona una sensibilidad del 75%, una especificidad del 73%, un valor predictivo positivo del 40% y un valor predictivo negativo del 93%.

### Validación de la puntuación

La validación de la puntuación se llevó a cabo con una nueva serie de 115 pacientes sin diabetes conocida. A 6 de estos pacientes se les diagnosticó DD mediante la GB; a 1 paciente, mediante la  $A_{1C}$ .

**Tabla 1**  
Perfil clínico de los pacientes incluidos en las cohortes de desarrollo de la puntuación y de validación

	Cohorte de desarrollo de la puntuación, 2005-2006 (n=312)	Cohorte de validación, 2008 (n=108)	p
Edad (años)	66 ± 18,1	63 ± 22,7	0,06
Sexo masculino n (%)	251 (80,5)	86 (79,6)	0,9
Obesidad n (%)	115 (36,8)	42 (38,9)	0,5
Antecedentes familiares de diabetes n (%)	80 (25,6)	15 (13,9)	0,01
Perímetro de cintura (cm)	97,5 ± 10,5	100 ± 10,5	0,2
Dislipemia n (%)	149 (47,7)	60 (55,6)	0,16
Hipertensión n (%)	155 (49,7)	43 (39,8)	0,08
Tabaquismo actual n (%)	86 (27,5)	32 (29,6)	0,7
Enfermedad vascular no coronaria n (%)	50 (16)	11 (10,2)	0,14
IM previo n (%)	118 (37,8)	33 (30,6)	0,18
Revascularización coronaria previa n (%)	47 (15,1)	43 (39,8)	$< 0,001$
SCA n (%)	240 (76,9)	58 (53,7)	$< 0,001$
FEVI	62 ± 8,3	60 ± 12	0,3
Tratamiento al incorporarse al estudio			
Bloqueadores beta n (%)	236 (75,6)	84 (78,5)	0,51
IECA/ARA n (%)	120 (38,5)	60 (55,5)	0,01
Estatinas n (%)	253 (81,1)	100 (92,6)	0,01

ARA: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo.

Las variables categóricas se expresan en forma de valores absolutos y porcentajes y las variables numéricas, en forma de media ± desviación estándar. Obesidad: índice de masa corporal  $> 30$ . La enfermedad vascular no coronaria incluye la enfermedad vascular periférica y la cerebrovascular.

**Tabla 2**

Perfil analítico de los pacientes incluidos en las cohortes de desarrollo de la puntuación y de validación

	Cohorte de desarrollo de la puntuación, 2005-2006 (n=312)	Cohorte de validación, 2008 (n=108)	p
DD	53 (17)	24 (22,2)	0,3
Prediabetes	144 (46,2)	38 (35,2)	0,07
Normoglucemia	115 (36,8)	46 (42,5)	0,23
Bioquímica			
A <sub>1C</sub> (NGSP) (%)	5,5 ± 0,5	5,6 ± 0,5	0,02
cLDL (mg/dl)	88,9 ± 38,7	96,7 ± 46,4	0,02
Triglicéridos (mg/dl)	106,3 ± 70,8	106,3 ± 88,6	0,45

A<sub>1C</sub> (NGSP): glucohemoglobina determinada con el método del *National Glycohemoglobin Standardization Program*; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DD: diabetes desconocida.

La prediabetes incluye la glucemia basal alterada y la intolerancia a la glucosa. Las variables categóricas se expresan en valores absolutos y porcentajes y las variables numéricas, en forma de media ± desviación estándar.

**Tabla 3**

Análisis multivariable para la predicción del riesgo de diabetes desconocida diagnosticada mediante la prueba de sobrecarga oral de glucosa

	p	OR	IC del 95%	Puntos
GB > 100 mg/dl	< 0,001	4,74	2,4-9,5	5
Edad > 65 años	0,015	2,85	1,2-5,2	3
Enfermedad vascular no coronaria	0,018	2,65	1,2-5,9	3
A <sub>1C</sub> (NGSP) > 6,1%	0,009	5,8	1,5-21,7	6
FEVI < 45%	0,04	2,7	1,03-7	3

A<sub>1C</sub> (NGSP), glucohemoglobina determinada con el método del *National Glycohemoglobin Standardization Program*; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; GB: glucemia basal; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

La enfermedad vascular no coronaria incluye la enfermedad vascular periférica y la cerebrovascular.

Todas las variables se analizaron como variables categóricas. Se asigna una puntuación a cada uno según su *odds ratio*.

y los otros 108 pacientes constituyeron la cohorte de validación. Las características de esta cohorte se muestran en las tablas 1 y 2.

En la cohorte de validación, los modelos de la ADA (sensibilidad, 68%; especificidad, 73%; AUC = 0,69 [IC del 95%, 0,57-0,82]) y de la OMS (sensibilidad, 25%; especificidad, 89%; AUC = 0,57 [IC del 95%, 0,44-0,71]) no proporcionan una buena discriminación. En cambio, en nuestro modelo, los pacientes con un resultado < 6 puntos presentaron una probabilidad de DD del 13%; los que tenían 6-11 puntos, del 32%, y los que tenían > 11 puntos, del 83%. En esta población, el AUC fue de 0,84 (IC del 95%, 0,74-0,95). En la figura 2 se muestra la capacidad predictiva positiva del modelo, tanto en la cohorte de determinación de la puntuación como en la cohorte de validación. No se observan diferencias entre las AUC de ambas curvas (p = 0,49).

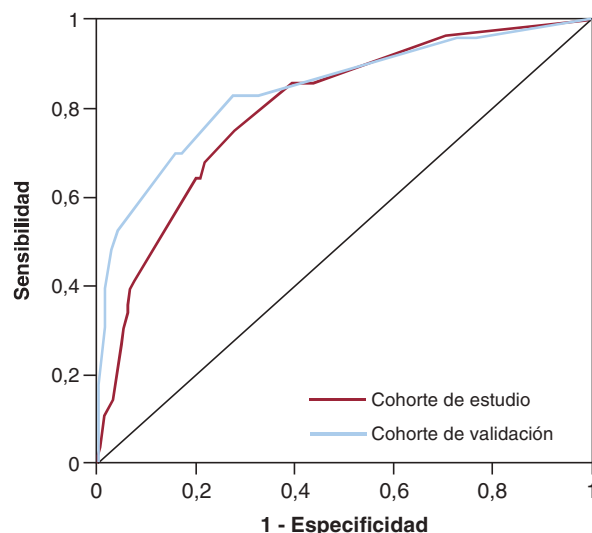
**Tabla 4**

Rendimiento de los diferentes modelos para la detección sistemática de la diabetes desconocida mediante la prueba de sobrecarga oral de glucosa

	Riesgo alto, %	Sensibilidad, %	Especificidad, %	VPP, %	VPN, %	Índice de Youden	AUC (IC del 95%)
Modelo de la ADA (si GB > 100 mg/dl)	37,9	69	69	33	91	38	0,69 <sup>a</sup> (0,62-0,76)
Modelo de la OMS (si GB > 110 mg/dl)	13,4	42	93	13	84	35	0,67 <sup>a</sup> (0,58-0,75)
Puntuación del modelo > 6	33,7	75	73	40	93	48	0,8 <sup>a</sup> (0,74-0,87)
Puntuación del modelo > 2	69,5	96	29	25	95	25	0,8 <sup>a</sup> (0,74-0,87)
Puntuación del modelo > 11	2,9	11	99	81	14	10	0,8 <sup>a</sup> (0,74-0,87)

ADA: *American Diabetes Association*; AUC: área bajo la curva; GB: glucemia basal; IC: intervalo de confianza; OMS: Organización Mundial de la Salud; Riesgo alto: porcentaje de la población que cumple el criterio; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

<sup>a</sup> p < 0,001.



**Figura 2.** Curvas ROC de los modelos utilizados para determinar la puntuación de riesgo de diabetes desconocida en la cohorte de desarrollo de la puntuación (AUC = 0,8) y en la cohorte de validación (AUC = 0,84). Se observa que no hay diferencias en las curvas del comportamiento ROC para la cohorte de desarrollo de la puntuación respecto a la cohorte de validación (p = 0,49). AUC: área bajo la curva; ROC: *receiver operating characteristic*.

## DISCUSIÓN

En este estudio se han obtenido algunos resultados interesantes: a) la A<sub>1C</sub> carece de utilidad por sí sola para determinar la DD en una población con enfermedad coronaria previa; b) la mayoría de los diagnósticos de DD se establecieron mediante SOG, y c) una puntuación de riesgo basada en variables clínicas y analíticas resulta útil para delimitar una población de riesgo alto en que la SOG es más efectiva.

En total, se identificó a 79 pacientes con DD. El diagnóstico se obtuvo mediante la SOG en 53 pacientes (67,1%), mediante la GB en 20 (25,3%) y mediante la A<sub>1C</sub> en 6 (7,6%). Así pues, si aplicamos un examen de detección sistemático de la DD a la población coronaria empleando únicamente la GB y la A<sub>1C</sub>, no identificaremos a la inmensa mayoría de los pacientes que han sido diagnosticados mediante la SOG. La adición de la A<sub>1C</sub> a la GB no proporciona un aumento significativo del número de diagnósticos.

¿Por qué nos centramos en el diagnóstico de la DD en vez del diagnóstico tanto de la DD como de la prediabetes? Un diagnóstico de prediabetes no modificará significativamente la prevención secundaria, ya que el cambio del estilo de vida se incluye ya en las recomendaciones que se dan a esos pacientes<sup>16</sup> y, además, su valor pronóstico no está confirmado<sup>17</sup>. En cambio, y según las guías europeas<sup>8</sup>, un diagnóstico de DD haría necesaria la prescripción de metformina e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y modificaría sustancialmente los objetivos de

control de la presión arterial y de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. Además, la DD tiene una repercusión pronóstica a 1 año ya demostrada<sup>6</sup>, y hay datos que indican que si estos pacientes iniciaran un tratamiento antidiabético, podría observarse una diferencia de evolución a corto plazo<sup>7</sup>.

La SOG ha sido considerada el mejor método de detección precoz de las anomalías del proceso de regulación de la glucosa, y en especial de la DD<sup>8</sup>. En este sentido, el trabajo de Tabak et al.<sup>18</sup> ilustra, de una forma muy académica, que la glucemia posprandial sufre una alteración varios años antes que la GB en una serie de pacientes que finalmente sufrieron diabetes. En la población general, la SOG dobla el número de diagnósticos de diabetes en comparación con la GB (el 3,5 frente al 7,3%)<sup>19</sup>, mientras que en la población coronaria esta diferencia puede aumentar en 5 veces (el 5,3 frente al 26,9%)<sup>5</sup>. Sin embargo, a pesar de su utilidad evidente, la SOG no es aún un instrumento de uso frecuente para la detección de la DD en la población coronaria. Esto se debe a múltiples factores, como ya se ha comentado. El posible valor añadido de la A<sub>1C</sub> en el diagnóstico de la DD en esta población continúa sin conocerse.

El objetivo de nuestro grupo ha sido optimizar, y en ningún momento cuestionar, la idoneidad de la SOG para identificar a los pacientes con DD. Hemos elaborado una puntuación sencilla, que va de 0 a 20 y que incluye variables tanto analíticas como clínicas. Cada variable incluida en la puntuación se ponderó con el empleo del entero más próximo a su OR. Las variables predictivas más potentes en nuestra puntuación fueron las que indican un escenario de regulación anormal de la glucosa (A<sub>1C</sub> y GB); la edad avanzada aportaría información acerca de la mayor resistencia a la insulina existente en este grupo de edad<sup>18</sup>. La presencia de una enfermedad vascular no coronaria puede estar relacionada con el hecho de que hasta el 50% de los diabéticos presentan algún tipo de complicación en el momento del diagnóstico<sup>20</sup>, mientras que una fracción de eyección ventricular izquierda baja correspondería a una mayor extensión de la enfermedad coronaria en esos pacientes<sup>14</sup>.

Si realizáramos la SOG únicamente a los pacientes con una puntuación > 6 (el 31% de la población total) y añadiéramos esto a la DD identificada mediante la GB y la A<sub>1C</sub>, estaríamos diagnosticando de manera efectiva al 83% del total de casos de DD en nuestra población. Esta puntuación ha sido validada en una segunda cohorte, y se ha demostrado que constituye un modelo igual de útil y reproducible. Es evidente que esta puntuación no es perfecta, ya que no detecta un 17% de la DD, pero sólo sería necesario realizar la SOG a una tercera parte de la población en un momento en el que esta prueba es claramente infrutilizada. Además, si deseáramos identificar todos los casos de DD, bastaría con reducir el valor de corte a 2, con lo que se alcanzaría un valor predictivo negativo del 95%. Sin embargo, en este caso, el precio a pagar sería la realización de la SOG al 64% de la población.

Nuestra puntuación pretende tan sólo optimizar la idoneidad de la SOG en la población coronaria, de la misma manera que otros grupos de científicos limitan su uso en la población general debido a la presencia de factores de riesgo<sup>21,22</sup>.

### Limitaciones

La A<sub>1C</sub> utilizada cuando se llevó a cabo el estudio no fue la estandarizada (NGSP), que nuestro laboratorio adoptó en una fecha posterior. Una conversión validada internacionalmente, realizada después por nuestro laboratorio, nos permitió calcular la equivalencia.

Aunque las guías de práctica clínica<sup>13</sup> recomiendan la repetición de la SOG para la confirmación de la DD, en nuestro estudio, como en muchos otros<sup>4,5</sup>, esto no se aplicó por razones de

logística. La cohorte de validación es similar, aunque no exactamente idéntica, a la cohorte original. Aunque este hecho podría considerarse una limitación, no creemos que lo sea, dado que no todas las poblaciones de pacientes coronarios tienen que ser iguales. En nuestro caso, la población original incluía a pacientes a los que se habían practicado ICP, y la cohorte de validación incluía a pacientes ingresados en nuestro servicio de cardiología. Así pues, aunque es indudable que hay algunas diferencias, la puntuación continúa siendo válida en ambos grupos. A pesar de que se prevé que el AUC en la cohorte de validación será inferior al AUC de la cohorte de desarrollo de la puntuación, de hecho es ligeramente superior, aunque sin diferencias significativas.

Nuestro estudio describe la experiencia de un solo centro y utiliza una serie de pacientes relativamente pequeña, si bien los resultados concuerdan con los de otros estudios publicados en series más amplias. Es precisamente en este tipo de series donde esta puntuación debería validarse, y ello debe considerarse por el momento una propuesta.

### CONCLUSIONES

Añadir sistemáticamente la A<sub>1C</sub> al uso de la GB permite diagnosticar tan sólo unos pocos casos de DD en la población coronaria. Sin embargo, cuando se añade la A<sub>1C</sub> a un modelo de riesgo que combina el valor de la GB con otras variables clínicas, puede ser útil para optimizar el uso de la SOG. De esta forma, la realización de la SOG a tan sólo una tercera parte de la población total nos permite identificar al 83% de los pacientes con DD.

### AGRADECIMIENTOS

Queremos dar las gracias a Pablo Martínez-Crespo e Itziar Gómez-Salvador por su apoyo estadístico.

### FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por una beca de investigación clínica de la Sociedad Española de Cardiología.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno

### BIBLIOGRAFÍA

- Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Cadorniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care*. 2007;30:2258-63.
- Vivas D, García-Rubira JC, González-Ferrer JJ, Núñez-Gil I, Del Prado N, Fernández-Ortiz A, et al. Valor pronóstico de la primera glucemia en ayunas en comparación con la glucemia al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:458-64.
- Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência LA. Magnitud de la variación de la glucemia: ¿un nuevo instrumento para la evaluación del riesgo en el síndrome coronario agudo? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1099-108.
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25:1880-90.
- Hu DY, Pan CY, Yu JM. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J*. 2006;27:2573-9.
- Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte O, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2006;27:2969-74.
- Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, Standl E, Ryden L. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important



- not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J*. 2008;29:177–84.
8. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88–136.
  9. Barrett-Connor E. The oral glucose tolerance test, revisited. *Eur Heart J*. 2002;23:1229–31.
  10. Jiménez-Navarro MF, García-Pinilla JM, Garrido-Sánchez L, Alonso-Briales JH, Pérez-Cabeza A, Ortiz-García C, et al. Poor reproducibility of the oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes during percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2010;142:245–9.
  11. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Ryden L, Tenerz A. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care*. 2008;31:36–8.
  12. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A<sub>1c</sub> measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30:2399–400.
  13. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62–9.
  14. De la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30:2614–21.
  15. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A<sub>1c</sub> in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004;50:166–74.
  16. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598–660.
  17. Otten R, Kline-Rogers E, Meier DJ, Dumasia R, Fang J, May N, et al. Impact of pre-diabetic state on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2005;91:1466–8.
  18. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009;373:2215–21.
  19. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz DG, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabet Med*. 2003;20:904–8.
  20. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Misclassification of diabetic subjects may account for the increased vascular risk of impaired glucose tolerance: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;13:1–13.
  21. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539–53.
  22. Colagiuri S, Hussain Z, Zimmet P, Cameron A, Shaw J. Screening for type 2 diabetes and impaired glucose metabolism: the Australian experience. *Diabetes Care*. 2004;27:367–71.



## 4.3 Publicación

De la Hera JM, Delgado E, Martínez-Cambor P, Vegas JM, García-Ruiz JM, Rodríguez-Lambert JL. **Oral glucose tolerance test as a tool for patient improvement after percutaneous coronary intervention.** Rev Esp Cardiol 2012;65:1054-6.



## Cartas científicas

**Sobrecarga oral de glucosa como herramienta para la mejora tras intervencionismo coronario percutáneo****Oral Glucose Tolerance Test as a Tool for Patient Improvement After Percutaneous Coronary Intervention****Sra. Editora:**

Se han publicado cifras elevadas de diabetes mellitus (DM) desconocida en enfermos coronarios<sup>1-3</sup>. Son de reconocido valor el diagnóstico y el tratamiento precoces de la DM para disminuir su morbimortalidad cardiovascular<sup>2</sup>. Bramlage et al<sup>4</sup> han demostrado que en diabéticos coronarios la prevención secundaria sólo funciona si es óptima. Por lo tanto, diagnóstico precoz y tratamiento óptimo pueden ser vías de mejora en los diabéticos coronarios.

Analizamos a 338 pacientes revascularizados mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP), sin DM conocida pero con sobrecarga oral de glucosa (SOG) sistemática<sup>3</sup>. Se los dividió en un grupo de intervención metabólica y otro de controles. Se pretende demostrar si, en un seguimiento a 1 año, existen diferencias en: a) adecuación de la prevención secundaria; b) prevalencia de síndrome metabólico (SM), y c) combinado de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, nueva revascularización coronaria y hospitalización por angina inestable).

La metodología del estudio ya ha sido descrita<sup>3</sup>. A los 15 días del alta hospitalaria y al año, se realizaron entrevista clínica, exploración y analítica que incluía SOG y hemoglobina glucosilada.

Nuestro centro es referencia en ICP para 8 hospitales. Se ofreció a nuestros pacientes el tratamiento intensivo multidisciplinario. Los pacientes de los demás hospitales realizaron su práctica médica habitual y fueron grupo control. Todos los pacientes y sus médicos responsables conocían los resultados de las analíticas realizadas.

El tratamiento intensivo multidisciplinario se basaba en guías clínicas<sup>2</sup>. Se realizó en consultas de cardiología, endocrinología y enfermería de educación diabetológica. Consistió en dar a todos los pacientes explicaciones de la naturaleza de la enfermedad, cambios en estilo de vida, abstención de tabaco, promoción de antiagregación indefinidamente, bloqueadores beta y estatinas y objetivos de presión arterial (PA) < 140/90 mmHg y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dl. Además, para prediabéticos y/u obesos, dieta personalizada hipocalórica, y para diabéticos ocultos, dieta, metformina si hemoglobina glucosilada  $\geq$  6,5% y/u obesidad asociada, objetivos de PA < 130/80 mmHg y cLDL < 70 mg/dl y asociación de inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Realizamos una descripción de la muestra en estudio mediante estadística descriptiva clásica. Comparamos las variables continuas mediante pruebas de la t de Student, U de Mann-Whitney o la de Wilcoxon según necesidad. Utilizamos la prueba de la  $\chi^2$  para

**Tabla**

Evolución a 12 meses de diferentes parámetros de prevención secundaria en toda la población

	Intervención (n=98)			Control (n=220)			p*
	Basal	12 meses	p	Basal	12 meses	p	
PAS (mmHg)	132,2 $\pm$ 19,6	126,7 $\pm$ 22,3	0,036	135,9 $\pm$ 18,8	135,8 $\pm$ 18,8	0,916	0,035
PA controlada (< 140/90 sin DM y < 130/80 en DM)	42 (45,7)	65 (70,7)	< 0,001	68 (31,3)	116 (53,5)	< 0,001	0,819
Peso (kg)	79 $\pm$ 14,9	77,4 $\pm$ 15,4	< 0,001	78,7 $\pm$ 10,8	78,5 $\pm$ 12,6	0,688	0,045
Perímetro abdominal (cm)	98,8 $\pm$ 9,7	96,4 $\pm$ 9,7	< 0,001	97,4 $\pm$ 7,7	96 $\pm$ 12,2	0,054	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,3 $\pm$ 4,4	28,7 $\pm$ 4,7	0,595	28,8 $\pm$ 3,3	28,8 $\pm$ 4,1	0,729	0,042
Glucosa (mg/dl)	102,2 $\pm$ 21,9	96,9 $\pm$ 12,5	0,005	99,03 $\pm$ 13,5	96,4 $\pm$ 12,9	0,001	0,130
HbA <sub>1c</sub> (%)	4,9 $\pm$ 0,72	4,8 $\pm$ 0,57	0,035	4,8 $\pm$ 0,57	4,8 $\pm$ 0,51	0,154	0,080
cLDL (mg/dl)	90,7 $\pm$ 29,2	87,2 $\pm$ 32,9	0,364	94,6 $\pm$ 34,3	97,6 $\pm$ 34,4	0,198	0,134
cLDL controlado (< 100 sin DM y < 70 con DM)	56 (63,6)	56 (63,6)	1	112 (57,1)	101 (51,5)	0,185	0,401
cHDL (mg/dl)	43,7 $\pm$ 11,1	48,7 $\pm$ 12,7	< 0,001	47,6 $\pm$ 13,1	52,1 $\pm$ 13,3	< 0,001	0,583
Triglicéridos (mg/dl)	141,6 $\pm$ 64,6	118,9 $\pm$ 70,7	< 0,001	130,9 $\pm$ 72,8	116,4 $\pm$ 61,2	< 0,001	0,225
Microalbuminuria (mg/g creatinina)	5,4 $\pm$ 15,8	4,8 $\pm$ 11,3	0,133	4,2 $\pm$ 12,6	4,3 $\pm$ 10,9	0,240	0,419
SM	53 (54,1)	36 (36,7)	0,005	99 (45)	88 (40)	0,208	0,066
Número de criterios de SM	2,4 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 1,2	0,011	2,2 $\pm$ 1,1	2 $\pm$ 1,1	0,001	0,727
Estatinas	89 (90,8)	89 (90,8)	1	175 (79,5)	186 (84,5)	0,029	0,839
IECA/ARA-II	50 (51)	68 (69,4)	< 0,001	75 (34,1)	75 (34,1)	1	< 0,001
Bloqueadores beta	78 (82,6)	71 (79,6)	0,092	156 (70,9)	148 (67,2)	0,815	0,125
Antiagregantes	97 (99)	97 (99)	1	219 (99,5)	219 (99,5)	1	1
Cuádruple terapia	42 (40,4)	45 (48,9)	0,180	45 (19,2)	48 (22,1)	0,424	0,710

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IECA/ARA-II: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

Cuádruple terapia: toma conjunta de estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores beta y antiagregantes.

Las variables categóricas se expresan en valor absoluto (%) y las numéricas, en media  $\pm$  desviación estándar.

\* Test de heterogeneidad de las diferencias entre los grupos de intervención y de control.

comparación de variables categóricas. Para el estudio de asociación entre eventos y grupos, realizamos un análisis de supervivencia mediante curvas Kaplan-Meier y *log rank test* (Mantel-Cox). Se realizó además un análisis de regresión de Cox multivariable ajustada por sexo, edad, hipertensión, SM, función renal, enfermedad vascular, glucemia, síndrome coronario agudo, infarto previo, fracción de eyección, enfermedad multivaso y tratamientos.

No había diferencias basales significativas entre los grupos de intervención (n = 104) y de control (n = 234) en edad, sexo, hipertensión, tabaquismo, SM, enfermedad vascular, infarto previo, enfermedad multivaso, fracción de eyección, PA, peso, lípidos, función renal y estado glucémico tras realización de SOG (DM oculta, el 24 frente al 22,2%, p = 0,779; prediabetes, el 39,4 frente al 33,3%, p = 0,32; normoglucémicos, el 36,5 frente al 44,4%, p = 0,190). Las únicas diferencias significativas aparecían en el tratamiento al alta hospitalaria (tabla).

Se perdieron 6 pacientes en el seguimiento del grupo intensivo (5,7%) y 14 del grupo control (6%).

En la tabla se muestran los cambios observados en prevención secundaria al año. La prevalencia de SM, como paradigma del control global de la prevención secundaria, disminuye en el grupo intervención (el 54,5 frente al 36,7%; p = 0,005) y no varía en el control (el 45 frente al 40%; p = 0,208).

Al año (figura) se observa una tasa menor en el combinado de eventos dentro del grupo de intervención (el 9,2 frente al 18,2%;

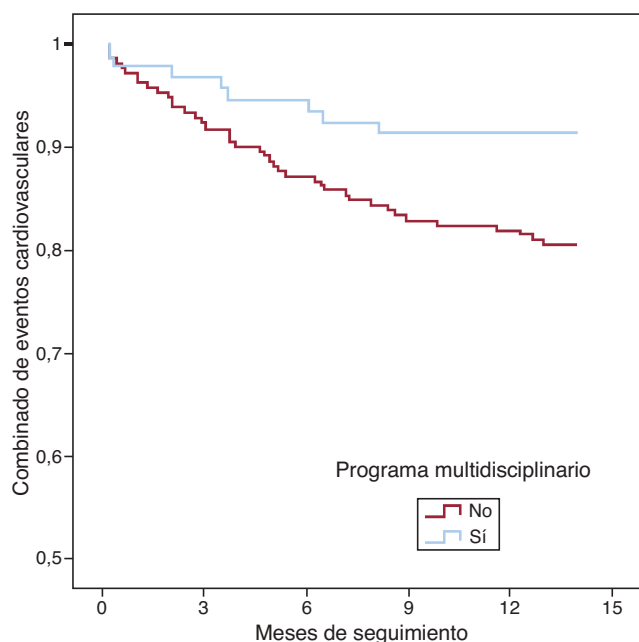
p = 0,023). La disminución de eventos se consigue fundamentalmente a expensas de ingresos hospitalarios por angina inestable. Estar incluido en un programa intensivo multidisciplinario se asoció con menor número de eventos (*odds ratio* = 0,36; intervalo de confianza del 95%, 0,15-0,86; p = 0,022).

En este estudio hemos comprobado que un grupo multidisciplinario de profesionales que actúan coordinadamente sobre pacientes coronarios sin DM conocida pueden conseguir resultados en tres planos diferentes: a) mejora de la prevención secundaria óptima, con incremento del uso conjunto de cuádruple terapia (el 48,9 frente al 22,1%). Esto revirtió en mayor porcentaje de objetivos alcanzados y menores cifras de PA y cLDL; b) disminución de la prevalencia de SM, y c) disminución de un combinado de eventos cardiovasculares.

Las limitaciones de nuestro estudio derivan del tamaño muestral (p. ej., ausencia de significación estadística en SM a pesar de cambios clínicamente relevantes) y ser un estudio observacional, no aleatorizado. Por ello y dado que asociado al tratamiento intensivo van otras variables inherentes (hospital terciario, guardia y unidad coronaria gestionada por cardiólogos), no es posible afirmar que todos los cambios sean debidos a la actuación intensiva.

En un momento en que las sociedades europeas y americanas divergen sobre la recomendación de realizar SOG<sup>2,5</sup>, nuestro estudio puede ser generador de hipótesis. ¿La realización de SOG en enfermos coronarios (incluso indicada selectivamente<sup>6</sup>) puede ayudar a la mejoría de nuestros pacientes? Nuestros datos apuntan a ello.

	Intervención (n = 98)	Control (n = 220)	p
Muerte	4 (4,1%)	6 (2,7%)	0,575
Nueva revascularización	4 (4,1%)	16 (7,3%)	0,224
ACV	2 (2%)	3 (1,4%)	0,694
IAM	4 (4,1%)	13 (5,9%)	0,459
Angina inestable	8 (8,2%)	37 (17,8%)	0,031
Combinado	9 (9%)	40 (18,2%)	0,023



**Figura.** Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de eventos cardiovasculares. Detalle de eventos. ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo se financió parcialmente con una beca de investigación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Pablo Martínez-Cambor recibió la beca MTM2011-23204 del Ministerio de Ciencia e Innovación (FEDER).

Jesús M. de la Hera<sup>a,\*</sup>, Elías Delgado<sup>b</sup>, Pablo Martínez-Cambor<sup>c</sup>, José M. Vegas<sup>d</sup>, José M. García-Ruiz<sup>a,e</sup> y Jose L. Rodríguez-Lambert<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>c</sup>CAIBER, Oficina de Investigación Biosanitaria del Principado de Asturias, Asturias, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Cabueñes, Gijón, Asturias, España

<sup>e</sup>Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España

\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: [jesusdelahera@gmail.com](mailto:jesusdelahera@gmail.com) (J.M. de la Hera).

On-line el 21 de junio de 2012

## BIBLIOGRAFÍA

- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:2140-4.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:525.e1-64.
- De la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30:2614-21.

4. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:604-9.
5. Drozda Jr J, Messer JV, Spertus J, Abramowitz B, Alexander K, Beam CT, et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with coronary artery disease and hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:316-36.
6. De la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García-Ruiz JM, Fernández-Cimadevilla OC, et al. Rendimiento de la glucohemoglobina y un modelo de riesgo para la detección de diabetes desconocida en pacientes coronarios. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:759-64.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.02.023>

## Cardiopatía isquémica en la mujer. Datos del estudio CIBAR

### Ischemic Heart Disease in Women. Data From BARIHD Study

#### Sra. Editora:

La relación entre la cardiopatía isquémica y el sexo de los pacientes continúa estando vigente, dado que la estrategias de tratamiento y de prevención secundaria, así como sus resultados

en forma de pronóstico, siguen siendo diferentes para varones y mujeres, aunque sí podemos decir que se ha experimentado una mejora en la última década<sup>1-3</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es mostrar las diferencias en función del sexo en cuanto a características clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, en una cohorte inicial de 1.108 pacientes con cardiopatía isquémica crónica procedentes de atención primaria (AP) y con una evolución mínima de 1 año tras el primer episodio.

#### Tabla 1

Características clínicas, factores de riesgo, comorbilidades, pruebas diagnósticas y tratamiento de los pacientes incluidos en el Estudio CIBAR. Distribución en función del sexo

	Total	Varones	Mujeres	p
Pacientes	1.108 (100)	798 (72)	310 (28)	
Edad (años)	69,2 ± 11,1	71,1 ± 9,8	68,5 ± 11,5	< 0,001
Angina estable	258 (23,3)	166 (20,9)	92 (29,3)	0,003
Angina inestable	243 (21,9)	156 (19,6)	87 (27,7)	0,004
Infarto agudo miocardio	607 (54,8)	472 (59,4)	135 (43)	< 0,001
Hipertensión arterial	726 (65,5)	478 (60,2)	248 (79,4)	< 0,001
Dislipemia	779 (70,3)	542 (67,9)	237 (76,5)	0,009
Diabetes	318 (28,7)	212 (26,6)	106 (34,2)	0,015
Tabaquismo actual	110 (9,9)	100 (12,5)	10 (3,2)	< 0,001
Obesidad <sup>a</sup>	436 (39,4)	289 (36,2)	147 (47,4)	0,001
Obesidad central <sup>b</sup>	604 (54,5)	367 (46)	237 (76,5)	< 0,001
Síndrome metabólico <sup>c</sup>	490 (44,2)	309 (38,7)	181 (58,4)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca previa	120 (10,8)	81 (10,2)	39 (12,6)	0,238
Fibrilación auricular	159 (14,4)	105 (13,2)	54 (17,4)	0,071
Ictus	97 (8,8)	66 (8,3)	31 (10)	0,407
Vasculopatía periférica	153 (13,8)	122 (15,3)	31 (10)	0,025
Valvulopatía	175 (15,8)	108 (13,5)	67 (21,6)	0,001
Ecocardiograma	854 (77,1)	622 (77,9)	232 (74,8)	0,266
Ergometría	617 (55,7)	453 (57,1)	160 (51,3)	0,077
Coronariografía	827 (74,6)	628 (78,7)	199 (64,2)	< 0,001
Lesión multivaso	405 (49)	324 (51,6)	81 (40,3)	< 0,001
Angioplastia coronaria	439 (39,6)	347 (43,5)	92 (29,7)	< 0,001
Cirugía de revascularización coronaria	195 (17,6)	161 (20,3)	34 (10,8)	< 0,001
Antiagregantes	914 (82,5)	668 (83,7)	246 (79,4)	0,094
Anticoagulantes	184 (16,6)	127 (15,9)	57 (18,4)	0,324
Nitratos	571 (51,5)	397 (49,7)	174 (56,1)	0,061
Bloqueadores beta	665 (60)	487 (61)	178 (57,4)	0,275
IECA y/o ARA-II	674 (60,8)	466 (58,4)	208 (67,1)	0,009
Antagonistas del calcio	422 (38,1)	288 (36,1)	134 (43,2)	0,033
Diuréticos	367 (33,1)	237 (29,7)	130 (41,9)	< 0,001
Estatinas	967 (87,3)	695 (87,1)	272 (87,7)	0,841
Ejercicio físico <sup>d</sup>	850 (76,7)	630 (79,3)	230 (70,1)	0,001

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> Índice de masa corporal > 30.

<sup>b</sup> Perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm mujeres.

<sup>c</sup> Según ATP-III 2001.

<sup>d</sup> Definido como cualquier ejercicio aeróbico de más de 20 min de duración, al menos tres veces por semana.





## 4.4 Publicación

De la Hera JM, García-Ruiz JM, Martínez-Cambor P, Martín M, Tellería AL, Corros C, Torres F, Fernández-Cimadevilla OC, Alvarez-Pichel I, Capín E, Avanzas P, Delgado E. **Real incidence of diabetes mellitus in a coronary disease population.** Am J Cardiol 2013;111:333-8.



# Real Incidence of Diabetes Mellitus in a Coronary Disease Population

Jesús M. de la Hera, MD<sup>a,\*</sup>, Jose M. García-Ruiz, MD<sup>a</sup>, Pablo Martínez-Cambor, PhD<sup>b</sup>, María Martín, MD, PhD<sup>a</sup>, Ana L. Tellería, MD<sup>a,c</sup>, Cecilia Corros, MD<sup>a</sup>, Francisco Torres, MD<sup>a</sup>, Oliva C. Fernández-Cimadevilla, MD<sup>a</sup>, Irene Alvarez-Pichel, MD<sup>a</sup>, Esmeralda Capín, MD<sup>a</sup>, Pablo Avanzas, MD, PhD<sup>a</sup>, and Elías Delgado, MD, PhD<sup>d</sup>

---

The high prevalence of unknown diabetes mellitus (DM) in patients with coronary disease and that the oral glucose tolerance test (OGTT) is the best diagnostic method in this context are well known. However, data about the incidence of DM in this population have not been well described. In the present study, we sought to determine the actual incidence of new-onset DM in patients with coronary disease using the OGTT. Our secondary objective was to validate a predictive model. We studied a series of 338 patients with coronary disease without known DM using the OGTT. After the OGTT, the patients were reclassified as normoglycemic, prediabetic, and unknown DM, according to the American Diabetes Association 2010 criteria. After 3 years of follow-up, the patients without DM were again reassessed using the OGTT. We then built a predictive model using the multivariate logistic regression method and validated it using the leave-one-out method. The final sample was 191 patients. The mean follow-up was 3.13 years. The overall incidence of DM was 43.6 cases/1,000 person-years (95% confidence interval [CI] 26.8 to 60.4). The incidence was significantly different between the initially normoglycemic patients (11.5%, 95% CI 2.3% to 31.8%) and the prediabetic patients (70.5%, 95% CI 42.7% to 98.3%;  $p < 0.001$ ). A risk model that included the glucose level 2 hours after challenge, glycosylated hemoglobin and triglyceride levels, and presence of noncoronary vascular disease showed good predictive capacity for incident DM (area under the curve 0.882, 95% CI 0.819 to 0.946;  $p < 0.0001$ ). In conclusion, the real incidence of new DM is very high in the coronary population, especially in those with prediabetes. It is necessary to use the OGTT for diagnosis, but we can optimize its indication using a risk model. © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2013;111:333–338)

---

It is well known that diabetes mellitus (DM) is a potent risk factor for the development of cardiovascular disease. Moreover, morbidity and mortality increase when DM is associated with coronary heart disease. In part because of the increase in obesity,<sup>1</sup> numerous studies have reported a progressive increase in the prevalence and incidence of DM in the general population worldwide.<sup>2–5</sup> Although data within the coronary artery disease population subgroup have shown a high prevalence of known and unknown DM,<sup>6–9</sup> less evidence has been reported of the real incidence of new cases of DM over time.<sup>10–12</sup> In the coronary disease population, the recommendations for screening from the American and European societies differ. Although the European Diabetes Society has maintained its

recommendation for systematic performance of the oral glucose tolerance test (OGTT) since 2007 (recommendation class I, evidence B),<sup>13</sup> its American counterpart has recently rejected the routine use of this test owing to logistic criteria when making analytical determinations.<sup>14</sup> The aim of the present study was to determine the actual incidence of DM in a cohort of patients with coronary disease using the OGTT. Second, to optimize OGTT use, we investigated the predictive factors for the development of DM.

## Methods

Our initial series has been previously reported.<sup>7</sup> In brief, from November 2005 to May 2006, 580 consecutive patients underwent percutaneous coronary intervention. Of these 580 patients, 167 had a previous diagnosis of DM and 75 did not participate in the study for different reasons. Therefore, the final sample included 338 patients without known DM. These patients underwent the OGTT and were then reclassified according to the 2010 American Diabetes Association criteria<sup>15</sup> as follows: 80 patients with unknown DM; 143, prediabetic; and 115, normoglycemic. In a follow-up visit after 3 years, these patients were reassessed with OGTT, excluding 147 patients (23 had died during this period, 77 had previously been diagnosed as having DM, and 47 refused to participate; Figure 1).

---

<sup>a</sup>Department of Cardiology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; <sup>b</sup>CAIBER, Oficina de Investigación Biosanitaria del Principado de Asturias, Asturias, Spain; <sup>c</sup>Department of Cardiology, Hospital Universitario “Dr. Rafael Calles Sierra,” Falcón, Venezuela; and <sup>d</sup>Department of Endocrinology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain. Manuscript received August 27, 2012; revised manuscript received and accepted October 15, 2012.

See page 337 for disclosure information.

\*Corresponding author: Tel: (00) 34 985 10 9417; fax: (00) 34 985 27 4688.

E mail address: [jesusdelahera@gmail.com](mailto:jesusdelahera@gmail.com) (J.M. de la Hera).

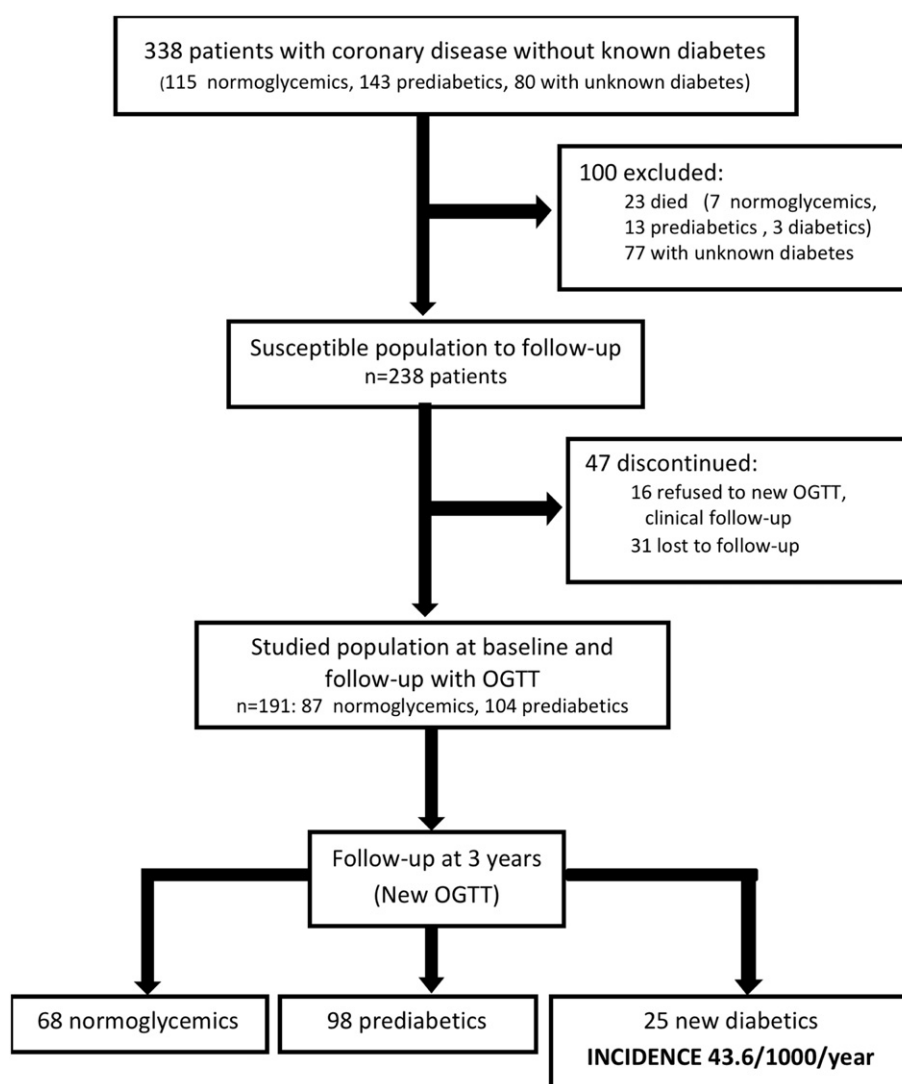


Figure 1. Flow chart showing distribution of our population.

All patients underwent clinical follow-up examinations on an annual basis. We also included a physical examination, a lipid, renal, and hepatic profile, OGTT (1999 World Health Organization recommendation<sup>16</sup>), glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin and HOMA calculation<sup>17</sup> at baseline and at 3 years of follow-up. Analyses were performed according to the usual practice at our biochemistry laboratory. HbA1c (ADAMS A1c, Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, California) was measured using the Japanese method and converted to NGSP units with previously validated<sup>18</sup> conversion equations using a computer system. The diagnosis of DM during the follow-up period was confirmed by the occurrence of any of the following criteria: (1) the diagnosis of DM by the primary care physician, (2) prescription of antidiabetic medication, (3) fasting glucose  $\geq 126$  mg/dl, (4) glucose level 2 hours after challenge  $\geq 200$  mg/dl, or (5) HbA1c  $\geq 6.5\%$ .

Continuous variables are presented as the mean  $\pm$  SD. The Student-Welch test was used to check the equality between the mean values. Categorical variables are presented as the relative and absolute frequencies; 95% exact

confidence intervals (CIs) were computed for the relevant percentages. Independence between categorical variables was checked using the exact Fisher test. The area under the receiver operating characteristic curves (AUCs) and odds ratios with their respective 95% CIs were used to measure the predictive capacity of each variable. Multivariate logistic regression analysis was used to build a predictive model. Afterward, a statistical weight was assigned for each predictive factor on the basis of the regression model  $\beta$  coefficients to develop a predictive scoring system. The AUC was also used to measure the predictive capacity of the proposed score, and a 95% bootstrap CI was likewise included. To validate the proposed model, a leave-one-out method was performed. p Values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

The distribution of the study population is shown in Figure 1. Of the 338 patients, 23 died during follow-up (7 normoglycemic, 13 prediabetic, and 3 with unknown DM

Table 1  
Baseline population characteristics stratified by follow up type and incidence of diabetes

Variable	Complete 3 y Follow up			DM at 3 y Follow up		
	Yes (n 191)	No (n 47)	p Value	No (n 166)	Yes (n 25)	p Value
Age (yrs)	62.7 ± 12	65.3 ± 12	0.196	62.5 ± 13	64.3 ± 10	0.539
Basal glycemia (mg/dl)	96.0 ± 9	91.9 ± 10	0.057	94.6 ± 8	105.0 ± 11	<0.001
2 Hour glycemia (mg/dl)	136.0 ± 31	136.2 ± 33	0.968	131.4 ± 30	166.0 ± 23	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	128.6 ± 60	138.7 ± 101	0.840	124.4 ± 60	156.4 ± 56	0.001
High density lipoprotein (mg/dl)	45.4 ± 11	47.6 ± 13	0.479	45.3 ± 12	46.0 ± 8	0.248
Glycated hemoglobin (%)	5.4 ± 0.3	5.4 ± 0.3	0.889	5.4 ± 0.3	5.6 ± 0.3	0.001
Body mass index (kg/cm <sup>2</sup> )	29.0 ± 4	27.6 ± 3	0.015	29.0 ± 4	29.2 ± 4	0.520
Men	153 (80%)	40 (85%)	0.535	134 (81%)	19 (76%)	0.594
Diabetes mellitus family history	49 (26%)	10 (22%)	0.705	38 (23%)	11 (44%)	0.047
Hypertension	95 (50%)	19 (40%)	0.258	82 (49%)	13 (54%)	0.828
Dyslipidemia	92 (48%)	21 (45%)	0.745	84 (51%)	8 (33%)	0.113
Smoker	60 (32%)	13 (28%)	0.725	50 (30%)	10 (42%)	0.347
Previous acute myocardial infarction	64 (34%)	21 (45%)	0.176	56 (34%)	8 (33%)	1.000
Vascular disease	25 (13%)	7 (15%)	0.811	17 (10%)	8 (32%)	0.007
β Blockers	146 (76%)	35 (76%)	1.000	124 (75%)	22 (88%)	0.206
Statins	149 (78%)	40 (87%)	0.222	133 (80%)	16 (64%)	0.116
Angiotensin converting enzyme inhibitors	69 (36%)	17 (37%)	1.000	56 (34%)	13 (52%)	0.116
Diuretics	24 (13%)	4 (9%)	0.614	18 (11%)	6 (24%)	0.098
Metabolic syndrome	76 (40%)	10 (21%)	0.018	59 (35%)	17 (68%)	0.004

Data are presented as absolute values (%) or mean ± SD.

Table 2  
Univariate analysis of factors associated with development of diabetes

Factors	AUC (95% CI)	Cutoff*	Sensitivity <sup>†</sup>	Specificity <sup>†</sup>	OR (95% CI)
Age (yrs)	0.54 (0.42–0.66)	67.7	0.48	0.64	1.01 (0.98–1.05)
Weight (kg)	0.50 (0.37–0.63)	81.3	0.52	0.61	0.99 (0.96–1.03)
Weight increase (kg)	0.51 (0.39–0.63)	1.65	0.79	0.32	0.99 (0.92–1.07)
Body mass index (kg/cm <sup>2</sup> )	0.54 (0.41–0.67)	30	0.56	0.64	1.01 (0.91–1.11)
Abdominal perimeter (cm)	0.56 (0.44–0.69)	1.03	0.37	0.77	1.02 (0.97–1.07)
Metabolic syndrome	0.66 (0.75–0.78)		0.68	0.64	3.85 (1.57–9.46)
Systolic blood pressure (mm Hg)	0.50 (0.36–0.63)	167	0.12	0.96	1.01 (0.98–1.03)
Fasting glycemia (mg/dl)	0.78 (0.67–0.89)	102	0.64	0.85	7.44 (3.01–18.37)
2 Hour glycemia (mg/dl)	0.82 (0.74–0.90)	140	0.84	0.67	8.92 (2.92–27.24)
Glycated hemoglobin (%)	0.70 (0.61–0.80)	5.5	0.78	0.56	5.32 (1.52–18.62)
Homeostasis model assessment	0.57 (0.44–0.70)	3.30	0.32	0.88	1.06 (0.92–1.22)
High density lipoprotein (mg/dl)	0.57 (0.46–0.68)	43	0.72	0.51	1.01 (0.97–1.04)
Triglycerides (mg/dl)	0.70 (0.60–0.79)	104	0.88	0.49	6.82 (1.97–23.67)
Noncoronary vascular disease	0.61 (0.48–0.74)		0.90	0.32	4.12 (1.55–11.0)
Arterial hypertension	0.52 (0.40–0.65)		0.88	0.14	1.21 (0.51–2.86)
Family history of diabetes mellitus	0.60 (0.48–0.73)		0.90	0.22	2.63 (1.10–6.26)
β Blockers	0.57 (0.45–0.68)		0.88	0.23	2.48 (2.71–8.72)
Statins	0.42 (0.29–0.55)		0.64	0.20	0.44 (0.18–1.09)
Angiotensin converting enzyme inhibitors	0.59 (0.47–0.71)		0.52	0.66	2.13 (0.91–4.97)
Diuretics	0.57 (0.44–0.69)		0.24	0.89	2.60 (0.92–7.35)

OR odds ratio.

\* Value of each variable that reached maximum Youden index.

† Sensitivity and specificity refer to cutoff value.

at baseline), with no relation evident between mortality and glycemic status (6.1% vs 9.1% vs 3.7%, respectively;  $p = 0.289$ ). The average follow-up period was 3.13 years, and complete data (clinical and laboratory) were available for 191 patients (80.2% of the susceptible population). At baseline, 87 patients (45.5%) were normoglycemic and 104 (54.5%) were prediabetic. No differences were seen in the

baseline characteristics between the patients with complete follow-up data and those lost to follow-up, except for the greater body mass index and greater frequency of metabolic syndrome in the former (Table 1).

The overall incidence of DM was 43.6 cases/1,000 person-years (95% CI 26.8 to 60.4). This incidence was significantly different statistically between the patients who

Table 3  
Multivariate model for predicting risk of developing diabetes

Factors	OR (95% CI)	Score
2 Hour glycemia	7.66 (2.23–26.27)	1
Glycated hemoglobin	6.85 (1.48–31.69)	1
Triglycerides	7.38 (1.72–31.75)	1
Noncoronary vascular disease	13.45 (2.99–60.54)	1,25

All variables were analyzed as categorical variables; a score was assigned to each variable according to its  $\beta$  value.

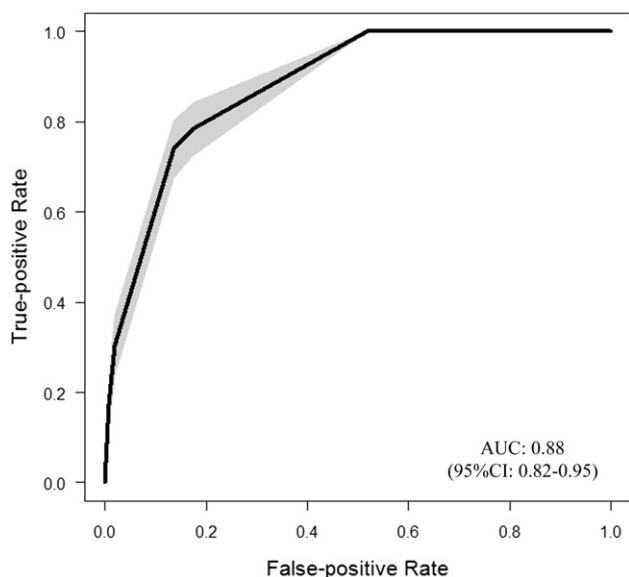


Figure 2. Receiver operating characteristic curve for our predictive model to identify patients with new DM. Gray zone indicates bootstrap 95% CI for true positive rate for each false positive rate value.

had initially been normoglycemic (11.5 cases/1,000 person-years, 95% CI 2.3 to 31.8) compared with that (70.5 cases/1,000 person-years, 95% CI 42.7 to 98.3) for of those who had initially been prediabetic. The baseline characteristics of the patients who developed DM were different from those who did not (Table 1). The former patients presented with greater values on the OGTT, greater HbA1c and triglyceride values, a greater prevalence of a family history of DM, and an increased incidence of associated vascular noncoronary disease.

A univariate analysis was performed to search for factors that predict the incidence of DM (Table 2). The fasting glucose, glucose level 2 hours after challenge, HbA1c, and triglyceride values and the presence of vascular disease, metabolic syndrome, family history of DM, and previous treatment with  $\beta$  blockers were significantly associated with the incidence of DM. However, the last 2 factors did not have predictive capacity, because their AUC were not significantly different from 0.5.

In the multivariate model, the variables independently associated with the development of DM were a glucose level 2 hours after challenge  $>140$  mg/dl, HbA1c  $>5.5\%$ , triglycerides  $>104$  mg/dl, and the presence of noncoronary vascular disease (Table 3). We built a predictive model that obtains an AUC of 0.882 (95% CI 0.819 to 0.946,

$p < 0.0001$ ; Figure 2). In this risk score, vascular disease was scored as 1.25 points and the other 3 variables at 1 point each.

In a sensitivity and specificity analysis using Youden's index, the optimal score threshold to predict the risk of developing DM was 2.125 (sensitivity 0.783, specificity 0.826).

The predictive model was validated using the leave-one-out method, obtaining an AUC of 0.876 (95% CI 0.791 to 0.940;  $p < 0.0001$ ).

## Discussion

The main findings of the present study were, first, that the incidence of DM in the coronary disease population is very high, at 43.6 cases/1,000 person-years, increasing to 70.5 cases/1,000 person-years if initially starting from a state of prediabetes. However, this incidence was underestimated if OGTT was not performed. Second, examining the analytical (glucose level 2 hours after challenge, HbA1c, and triglycerides) and clinical (presence of noncoronary vascular disease) factors, we could predict the risk of developing DM in the coronary disease population. Within the present discussion concerning whether the use of OGTT is appropriate for DM screening,<sup>13,14</sup> it is clear that OGTT reveals many more cases of DM, in both the general population<sup>5</sup> and the population with coronary artery disease, just as has been shown in the present study. Our group previously proposed a selective indication for OGTT<sup>19</sup> and believes that the same policy can be applied to monitor the occurrence of new DM. Patients with a very low risk of developing DM can be recognized by a risk score of  $<1.125$  (covering 41.9% of the population in our series).

Owing to the considerable effect resulting from DM, which increases cardiovascular and noncardiovascular mortality,<sup>20</sup> other models have been proposed to predict the risk of DM. HbA1c has been reported to be a predictor of DM.<sup>21</sup> The American Diabetes Association has postulated a high risk of developing DM if the HbA1c is 5.5% to 6.5%.<sup>22</sup> The American Diabetes Association has recognized the presence of the metabolic syndrome as a condition that is strongly associated with the risk of incident DM, although its clinical predictive value remains uncertain.<sup>23</sup> In the coronary disease population, high levels of stress hyperglycemia present on admission for acute myocardial infarction have also been identified as predictors of the incidence of DM.<sup>10</sup> As stated by Noble et al<sup>24</sup> in their excellent review, it is very difficult to generalize a predictive model of DM because many variables affect this disease. Hence, we cannot state that this model will be effective in different clinical and sociocultural contexts. Nevertheless, we believe that once patients with coronary disease have been identified as presenting with a high risk of DM, regardless of the method used, the OGTT should be performed. In this subgroup, the prevalence and incidence of unknown DM is very high, and only the OGTT can identify most of these patients.<sup>19</sup>

Very few projects have applied a risk model to develop effective DM prevention programs.<sup>25</sup> We consider that an effort should be made to identify patients at risk of DM, because effective tools are available to slow down its progression. The results at 10 years of the Diabetes

Prevention Program have shown that an intervention to change a patient's lifestyle is as cost-effective as, to a lesser extent, the addition of metformin.<sup>26</sup> Regardless, the association of metformin in this clinical setting has been proved to be safe, well tolerated, and associated with weight loss.<sup>27</sup> In the Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) study, the combination of valsartan and nateglinide were evaluated and should a reduction in the risk of DM, although it did not demonstrate a reduction in cardiovascular events.<sup>28</sup> In contrast, the results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) recommended avoiding drugs such as thiazides because they might increase the risk of DM compared with inhibitors of the renin-angiotensin system or calcium antagonists.<sup>29</sup>

The present study had 2 limitations that need to be acknowledged and addressed. The first limitation concerned the relatively small sample size, which also limited the analysis of the subgroups. Second, the population was exclusively white and from southern Europe; thus, the results might not be fully applicable to other populations. For all these reasons, the predictive model should be considered with due caution, although it must be stated that, when validating the model using the leave-one-out method, the AUC remained at 0.876. The strengths of the present study consisted of the close monitoring of the population (only 13% were lost without any clinical or analytical data) and that, to the best of our knowledge, it is the first study presenting a design that includes an initial survey and monitoring with OGTT in addition to follow-up with OGTT in a coronary disease population.

## Disclosures

The authors have no conflicts of interest to disclose.

- Hardoon SL, Morris RW, Thomas MC, Wannamethee SG, Lennon LT, Whincup PH. Is the recent rise in type 2 diabetes incidence from 1984 to 2007 explained by the trend in increasing BMI? Evidence from a prospective study of British men. *Diabetes Care* 2010;33:1494–1496.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–1053.
- Soriguer F, Goday A, Bosch Comas A, Bordiú E, Calle Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Gírbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López Alba A, Martínez Larrad MT, Menéndez E, Mora Peces I, Ortega E, Pascual Manich G, Rojo Martínez G, Serrano Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88–93.
- Magliano DJ, Barr ELM, Zimmet PZ, Cameron AJ, Dunstan DW, Colagiuri S, Jolley D, Owen N, Phillips P, Tapp RJ, Welborn TA, Shaw JE. Glucose indices, health behaviors, and incidence of diabetes in Australia: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2008;31:267–272.
- Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadórniga FD. Population based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care* 2007;30:2258–2263.
- Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, Standl E, Soler Soler J, Ohrvik J. Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004;25:1880–1890.
- de la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, Lozano I, Barriales Villa R, Hevia S, Martín JS, Alvarez F, Morís C. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30:2614–2621.
- Hu D Y, Pan C Y, Yu J M. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart survey. *Eur Heart J* 2006;27:2573–2579.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140–2144.
- Meisinger C, Beck J, Heier M, Hörmann A, Kuch B, Sietas G, Koenig W. Myocardial infarction and incidence of type 2 diabetes mellitus: is admission blood glucose an independent predictor for future type 2 diabetes mellitus? *Am Heart J* 2010;159:258–263.
- Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F, Marchioli R. Incidence of new onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007;370:667–675.
- Pajunen P, Koukkunen H, Ketonen M, Jerkkola T, Immonen Riihinen P, Kärjä Koskenkari P, Mähönen M, Niemelä M, Kuulasmaa K, Palomäki P, Mustonen J, Lehtonen A, Arstila M, Vuorenmaa T, Lehto S, Miettinen H, Juolevi A, Torppa J, Tuomilehto J, Kesäniemi YA, Pyörälä K, Salomaa V. Five year risk of developing clinical diabetes after first myocardial infarction: the FINAMI study. *Diabet Med* 2005;22:1334–1337.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M J, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Pori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdóttir I, Vanhorebeek I, Stramba Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Pori SG, Blanc J J, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JRG, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: the Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
- Drozda J, Messer JV, Spertus J, Abramowitz B, Alexander K, Beam CT, Bonow RO, Burkiewicz JS, Crouch M, Goff DC, Hellman R, James T, King ML, Machado EA, Ortiz E, O'Toole M, Persell SD, Pines JM, Rybicki FJ, Sadwin LB, Sikkema JD, Smith PK, Torcson PJ, Wong JB. ACCF/AHA/AMA PCPI 2011 performance measures for adults with coronary artery disease and hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association. *JACC* 2011;58:316–336.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62–S69.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–553.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419.
- Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson J O, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takei I, Thienpont L, Umemoto M, Wiedmeyer H M. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method comparison study. *Clin Chem* 2004;50:166–174.
- de la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García Ruiz JM, Fernández Cimadevilla OC, Carro A, Avanzas P, Torres F, Bayón J, Menéndez T, Jiménez Navarro M, Delgado E. Performance of glycated hemoglobin and a risk model for detection of unknown diabetes in coronary patients. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:759–765.
- Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V,

- Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841.
21. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811.
  22. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1c level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–1673.
  23. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008;31:1898–1904.
  24. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* 2011;343:d7163.
  25. Lindström J, Absetz P, Hemiö K, Peltomäki P, Peltonen M. Reducing the risk of type 2 diabetes with nutrition and physical activity – efficacy and implementation of lifestyle interventions in Finland. *Public Health Nutrition* 2010;13:993–999.
  26. The 10 year cost effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent to treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012;35:723–730.
  27. Long term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 2012;35:731–737.
  28. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang F T, Charbonnel B, Chow C C, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GEHM, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477–1490.
  29. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, Margolis KL, Ong ST, Sadler LS, Summerson J. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006;166:2191–2201.



## 4.5 Informe con el factor de impacto de las publicaciones presentadas

**-Publicación 4.1:** de la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, Lozano I, Barriales-Villa R, Hevia S, Martín JS, Alvarez F, Morís C. **Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention.** Eur Heart J 2009;30:2614-21.

*European Heart Journal* está incluida en la base de datos “*ISI Web of Knowledge*”. Esta revista se encuentra dentro de la categoría temática “*CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS*”. Presenta un factor de impacto de 9,8 (año 2009), situándose en el primer cuartil (número 3 de 117).

**-Publicación 4.2:** de la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García-Ruiz JM, Fernández-Cimadevilla OC, Carro A, Avanzas P, Torres F, Bayón J, Menéndez T, Jiménez-Navarro M, Delgado E. **Performance of glycated hemoglobin and a risk model for detection of unknown diabetes in coronary patients** Rev Esp Cardiol 2011;64:759-65.

*Revista Española de Cardiología* está incluida en la base de datos “*ISI Web of Knowledge*”. Esta revista se encuentra dentro de la categoría temática “*CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS*”. Presenta un factor de impacto de 2,53 (año 2011), situándose en el segundo cuartil (número 48 de 117).

**-Publicación 4.3:** de la Hera JM, Delgado E, Martínez-Cambolor P, Vegas JM, García-Ruiz JM, Rodríguez-Lambert JL. **Oral glucose tolerance test as a tool for patient improvement after percutaneous coronary intervention.** Rev Esp Cardiol 2012;65:1054-6.

*Revista Española de Cardiología* está incluida en la base de datos “*ISI Web of Knowledge*”. Esta revista se encuentra dentro de la categoría temática “*CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS*”. Presenta un factor de impacto de 2,53 (año 2011), situándose en el segundo cuartil (número 48 de 117).

**-Publicación 4.4:** de la Hera JM, García-Ruiz JM, Martínez-Cambolor P, Martín M, Tellería AL, Corros C, Torres F, Fernández-Cimadevilla OC, Alvarez-Pichel I, Capín E, Avanzas P, Delgado E. **Real incidence of diabetes mellitus in a coronary disease population.** Am J Cardiol 2013;111:333-8.

*American Journal of Cardiology* está incluida en la base de datos “*ISI Web of Knowledge*”. Esta revista se encuentra dentro de la categoría temática “*CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS*”. Presenta un factor de impacto de 3,368 (año 2011), situándose en el segundo cuartil (número 33 de 117).

## **5. DISCUSIÓN**



## **5.1 Prevalencia de diabetes oculta en población coronaria**

### **5.1.1 Análisis de nuestros resultados y comparativa con otras series**

En nuestra serie (publicación 4.1) de 580 pacientes consecutivos sometidos a ICP en nuestro laboratorio de hemodinámica el 28,8% tenían un diagnóstico previo de diabetes, el 16,2% presentaba DMO, 25,5% prediabetes (GBA o ITG) y sólo el 29,5% eran estrictamente normoglucémicos. Los resultados de los 338 pacientes que no presentaban diabetes conocida y a los cuales se les realizó SOG fueron: 77 pacientes con DMO, 121 con prediabetes y 140 normoglucémicos.

Es interesante reflejar como los 338 pacientes que previamente a la SOG se consideraban como no diabéticos, tras la misma se reclasifican en 3 grupos con un perfil de riesgo muy diferente. Especialmente diferenciados son los que presentan DMO: estos pacientes frente a los nomoglucémicos presentan mayor edad (70,6 vs 63,7 años,  $p=0,009$ ), mayores cifras de TA sistólica (140 vs 132 mm Hg,  $p=0,02$ ) y mayor porcentaje de enfermedad vascular no coronárica (24,7% vs 12,9%,  $p=0,05$ ). Analíticamente presentaban mayores cifras de A1c (5,2% vs 4,7%,  $p=0,001$ ), de HOMA (2,7 vs 1,6,  $p=0,001$ ), de microalbuminuria (0,82 vs 0,54 mg/mmol crea,  $p=0,01$ ) y de triglicéridos (1,5 vs 1,1 mmol/L,  $p=0,01$ ). Además en un análisis básico se observa como existe una tendencia a una mayor prevalencia de enfermedad coronaria multivazo y de uso de stents recubiertos en esta población de DMO. En conjunto se puede afirmar que estos pacientes con resultado de DMO en la SOG presentan un perfil clínico, analítico y de riesgo muy similar a lo que conocemos de los diabéticos establecidos.

En la siguiente tabla se comparan nuestros resultados y los principales estudios publicados de prevalencia de RAG en población coronaria(7–9). Se aportan los datos de los pacientes que no presentaban un diagnóstico previo de diabetes.

	De la Hera, J	Norhammar, A	Bartnik, M	Da-Yi, H
<b>n</b>	338	181	3437	2360
<b>Edad</b>	66,5	63,5	66	69
<b>Varones (%)</b>	80,1	68	71	66,6
<b>SOG (%)</b>	100	79,5	55,8	100
<b>DMO (%)</b>	22,8	25	14	26,9
<b>Prediabetes (%)</b>	35,8	40	37	37,3
<b>Normoglucemia(%)</b>	41,4	35	49	35,8

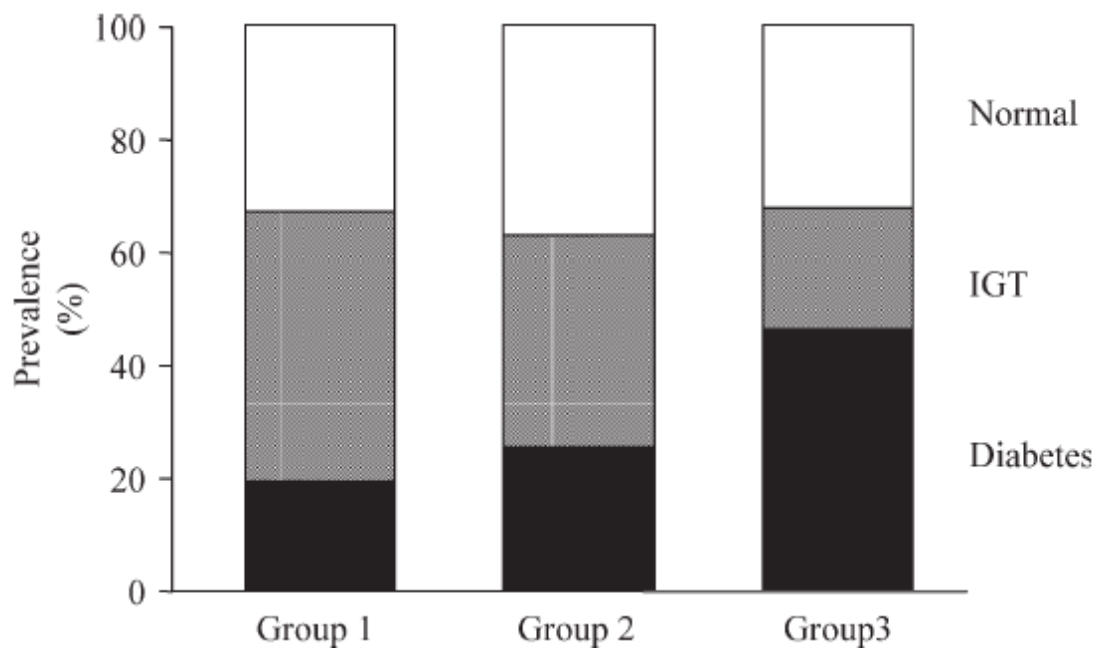
**Tabla 3:** Resultados de diferentes estudios de prevalencia de diabetes oculta en población coronaria

En la tabla se observa que en la mayoría de las series la tasa de DMO entre la población etiquetada inicialmente como no diabética supera el 20% y que estrictamente normoglucémicos son el 35-40%. Únicamente la serie de European Heart Survey (8) presenta valores más bajos de DMO, probablemente en relación con una menor búsqueda activa de DMO, con menor realización de SOG.

En nuestro conocimiento, la única serie donde se intentó realizar también una estratificación glucémica de pacientes consecutivos sometidos a ICP es la de Muhlestein JB et al (101). En esta serie 1612 pacientes se dividieron en diabetes previamente conocida 24%, DMO 18%, GBA 19% y normoglucémicos 39%. Creemos que esta serie

presenta varias limitaciones: 1) La definición de DMO se realizó exclusivamente con GB ( $\geq 126$  mg/dl) y la GBA como GB 110-125 mg/dl. En ningún caso se realizó SOG; y 2) La determinación para esa estratificación glucémica se realizó inmediatamente antes del ICP y dado que el 50% de éstos se realizaron en el contexto de un síndrome coronario agudo, la posibilidad de que hubiese componente de hiperglucemia de estrés es elevado. Por todo ello, creemos que ésta no es la fotografía que refleja la realidad del metabolismo hidrocarbonado de estos pacientes. Otro aspecto diferente es que estos valores elevados de glucemia previos al ICP, con un presumible componente de hiperglucemia de estrés, tengan implicaciones pronósticas. Este apartado del artículo se discutirá en la sección 5.2.1

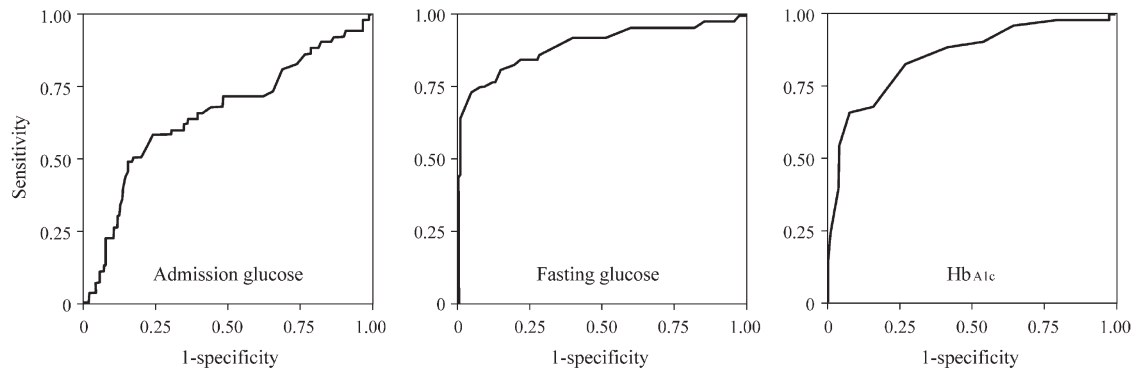
El original de Ishihara M et al (102) demuestra lo referido anteriormente: como la hiperglucemia de estrés no necesariamente se correlaciona con la situación real del metabolismo hidrocarbonado. En esta serie se recogieron 200 pacientes no diabéticos con IAM y se les estratificó en 3 grupos según la primera glucemia al ingreso hospitalario (Grupo 1  $< 140$  mg/dl (n=81), grupo 2 140-200 mg/dl (n=83) y grupo 3  $> 200$  mg/dl (n=36)). A todos, una semana más tarde y previo al alta, se les realizó una SOG que demostró DMO en 27% y prediabetes en 39%, siendo el 34% normoglucémicos. En la figura 18 se observa la ausencia de relación de la glucemia de estrés al ingreso y la presencia de RAG.



**Figura 18:** Correlación de la glucemia al ingreso en terciles con resultados de la SOG al alta hospitalaria

En el análisis multivariante sólo la GB y la A1c, determinadas al alta, fueron predictoras de DMO. En la figura 19 se observa como el área bajo la curva ROC de GB es 0,90 y la de A1c de 0,85, mientras que la de la glucemia al ingreso de 0,65. Los autores concluyen que aunque la prevalencia de RAG y de DMO es elevada entre los pacientes que sufren un IAM, la hiperglucemia de estrés no resulta predictora de las mismas. En su serie una tercera parte de los pacientes con severa hiperglucemia de estrés presenta normoglucemia tras la SOG y al revés, una cuarta parte de los que no acudían con severa hiperglucemia de estrés presentaban criterios de DMO.





**Figura 19:** Área bajo curva ROC de la glucemia al ingreso, GB al alta y A1c al alta como predictores de DMO

### 5.1.2 Implicaciones clínicas: oportunidad para la prevención secundaria

Ya se discutido previamente como la presencia de diabetes o prediabetes supone un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en el futuro. Las actuales guías europeas de diabetes y enfermedad cardiovascular (40) además de la prevención secundaria propia del enfermo cardiovascular recomiendan ajustarla al estadio glucémico:

- ✓ En presencia de prediabetes, se recomienda: Cambios en estilo de vida, dieta hipocalórica con objetivo IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>, perímetro abdominal < 94 cm en hombres y < 80 cm en mujeres.
- ✓ En presencia de diabetes, se recomienda: Cambios en estilo de vida, dieta hipocalórica con objetivo IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>, perímetro abdominal < 94 cm en hombres y < 80 cm en mujeres, inicio de metformina, objetivo de A1c ≤ 6,5%, objetivo glucemia basal < 108 mg/dl, objetivo de TA < 130/80 mm Hg, objetivo de LDL-colesterol ≤ 70 mg/dl y asociación de un inhibidor del eje renina-angiotensina.

En nuestra serie, de la población sin diagnóstico previo de diabetes, el 22,7% presentaba DMO y el 35,8% prediabetes. Según las guías, es en la población con DMO

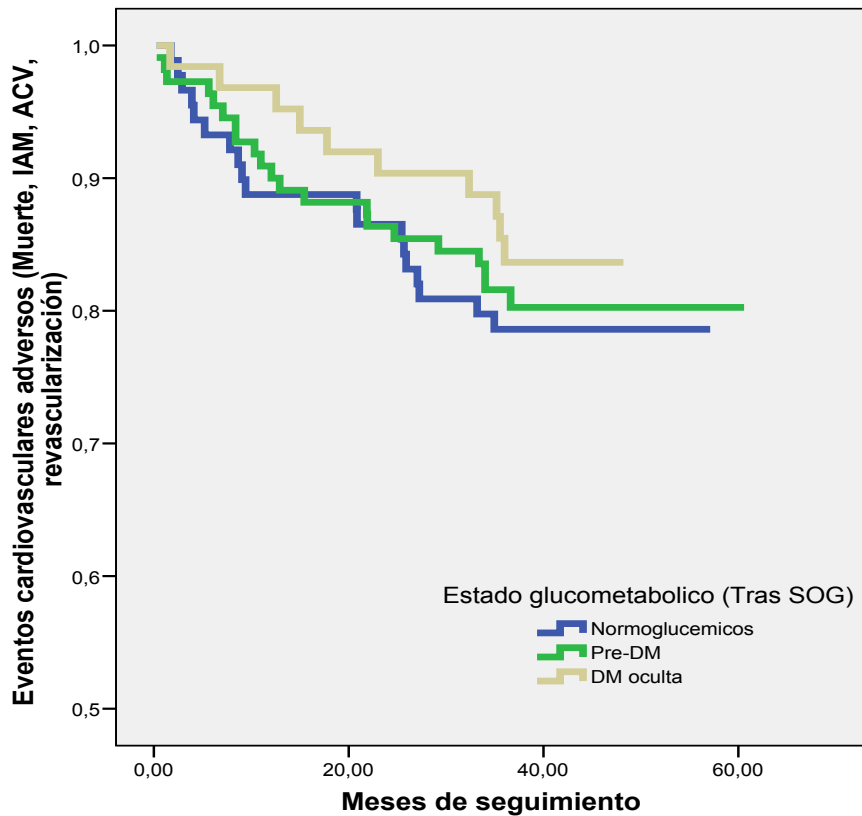
donde más habría que intensificar la prevención secundaria. En nuestra serie estudiamos como se encontraba en realidad la prevención secundaria en el momento de realizar el diagnóstico a la población con DMO (Datos no publicados, abstract en Congreso Nacional de Sociedad Española de Cardiología 2007) y por ello las probabilidades de mejora de la misma. La glucemia basal  $<108$  mg/dl se cumplía en el 40% de la población con DMO, A1c  $\leq 6,5\%$  en 93,4%, TA  $<130/80$  en 35,9%, LDL-colesterol  $\leq 70$  mg/dl en 33,8%, IMC  $<25$  Kg/m<sup>2</sup> en 11,7%, perímetro  $<94$  cm en hombres y  $< 80$  cm en mujeres en 20,5%, uso de inhibidores de eje renina-angiotensina en 44,9%.

Por lo tanto parece evidente que un nuevo diagnóstico de DMO supone un gran campo para la mejora de la prevención secundaria. Aparte de la oportunidad de iniciar tratamiento precoz de metformina y de asociar inhibidores renina-angiotensina, más de la mitad de esa población no se ajustan a los criterios lipídicos y de TA. Independientemente de que los objetivos de glucemia aún siguen en discusión para esta población, generalmente esto no suele suponer un problema relevante en estos pacientes ya que más del 90% presentan A1c inferior a 6,5%.

## **5.2 Implicaciones de la presencia de diabetes oculta en el intervencionismo coronario percutáneo**

En nuestra serie los pacientes con DMO no se diferenciaron de los prediabéticos y los normoglucémicos en el combinado de eventos (muerte, IAM no fatal, nuevo ICP y accidente cerebrovascular no fatal). Las tasas fueron, respectivamente, del 12,9%, 10,7% y 10,7%. Claramente inferiores al 30,6% que presentaron el grupo que tenían un diagnóstico previo de diabetes (ver publicación 4.1). En el combinado de eventos intrahospitalarios aparecía una tendencia a ser superior en DMO que en normoglucémicos (6,5% vs 1,4%,  $p=0,06$ ), a expensas de una mayor número de IAM periprocedimiento.

Actualmente disponemos de los resultados de seguimiento a 3 años (datos no publicados) donde sigue sin haber diferencias significativas ( $p=0,672$ ) entre normoglucémicos, prediabéticos y DMO como se observa en la siguiente curva de Kaplan-Meier (ver figura 20).



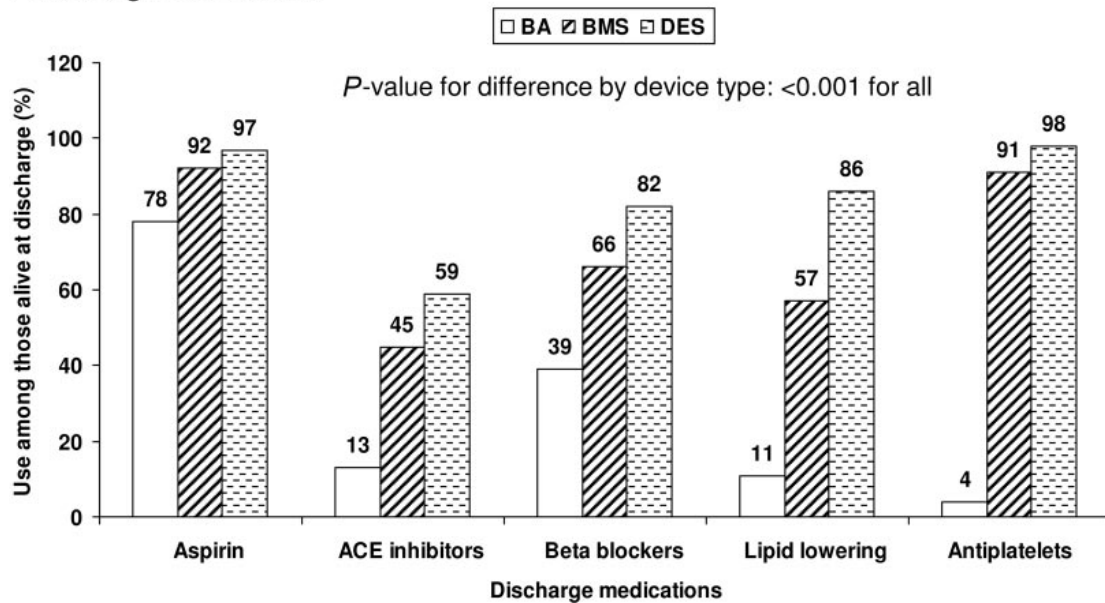
**Figura 20:** Seguimiento a tres años de nuestra población

A la hora de hablar de la influencia de la diabetes en el ICP creemos deben diferenciarse 2 aspectos:

- ✓ El estadio del metabolismo hidrocarbonado del paciente (normoglucecia, prediabetes, DMO, diabetes no insulín-dependiente y diabetes insulín-dependiente). Este aspecto influye en los resultados a medio y largo plazo.
- ✓ El control glucémico en el momento preciso de realizarse el ICP. Aquí los posibles peores resultados se van a desarrollar a corto plazo.

### **5.2.1 Influencia del estado del metabolismo hidrocarbonado en el intervencionismo coronario percutáneo**

En la introducción de esta tesis doctoral (apartado 2.4) ya se ha documentado como la diabetes es un factor de riesgo que multiplica las probabilidades de padecer un evento cardiovascular y como afecta negativamente los resultados del ICP a medio y largo plazo, frente a la población no diabética. Sin embargo los resultados del ICP han mejorado sustancialmente en los últimos años. A esto han contribuido, la mejora de la prevención secundaria por un lado y la técnica propia del ICP con mejores stents. El artículo de Rana JS et al (103) ilustra esta afirmación. Se analizan los resultados de 1846 pacientes diabéticos a los cuales se les realizó un primer ICP durante 2 épocas diferentes (1985-86 y 1997-2006) y se observaron los resultados según se usase angioplastia con balón, con stent metálico convencional o con stent liberador de drogas. Los resultados son que el último, a 1 año, disminuyó significativamente la necesidad de nueva revascularización frente a angioplastia con balón (HR 0,4 (IC 95%, 0,29-0,58) y frente a stent metálico (HR 0,55 (IC 95%, 0,39-0,76) pero no el combinado de muerte o IAM. Un aspecto a destacar también es como ha mejorado la prevención secundaria en estos pacientes. En la figura 21 se observa como en la época del stent recubierto casi el 100% toma antiagregantes, las estatinas y los hipolipemiantes superan el 80% y los inhibidores del eje renina-angiotensina casi llegan al 60%.

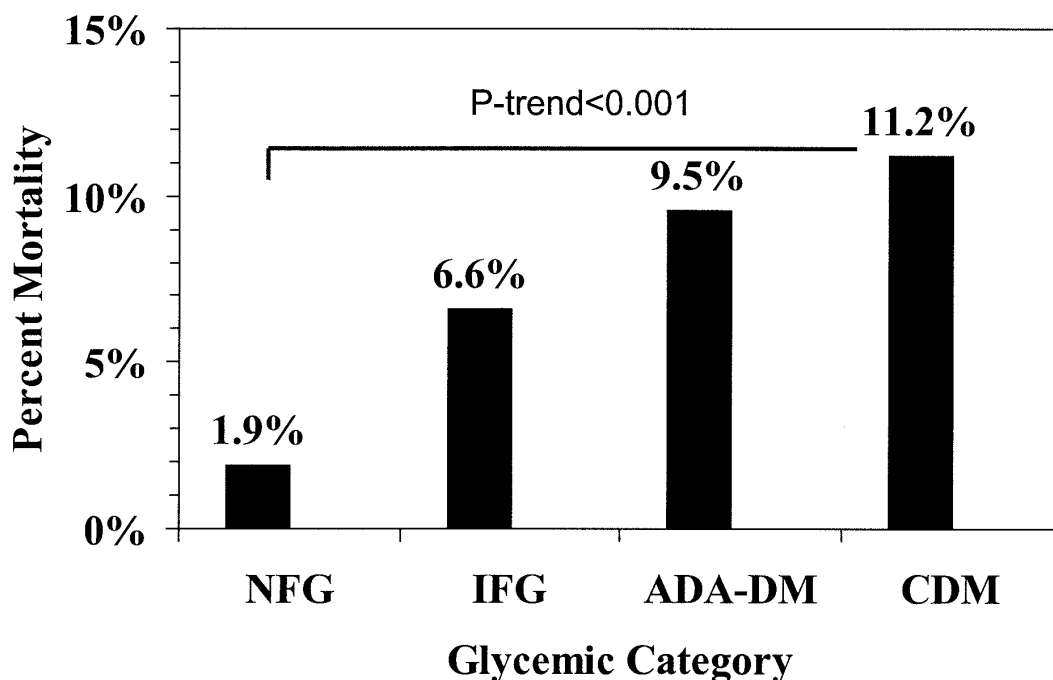


**Figura 21:** Prevención secundaria al alta con angioplastia con balón (BA), stent metálico (BMS) y stent liberador de drogas (DES)

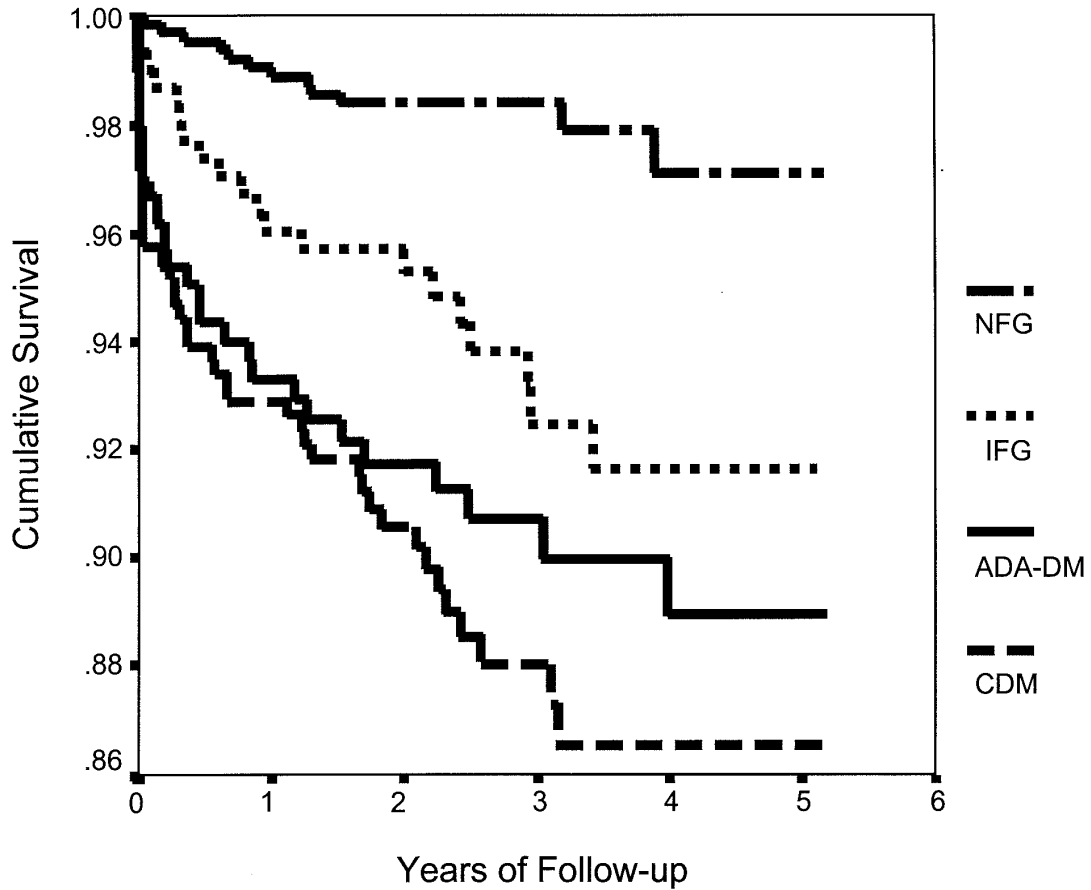
En los últimos años hemos visto como se han mejorado los resultados del ICP en diabéticos. Pero en el estadio más avanzado del metabolismo hidrocarbonado, los diabéticos insulino-dependientes, los avances siguen siendo escasos. Los resultados a 3 años del registro j-Cypher nos muestran como los stents de última generación prácticamente igualan los resultados de la población no diabética y los diabéticos no insulino-dependientes. Sin embargo, los diabéticos insulino-dependientes presentan mayor riesgo del combinado muerte, IAM y accidente cerebrovascular (HR 1,12 (IC 95%, 1,03-1,23);  $p=0,01$ ) y fundamentalmente de necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (HR 1,52 (IC 95%, 1,19-1,52);  $p=0,0006$ ) (88). Uno de los escenarios más complejos dentro del ICP es el de las oclusiones crónicas. En un registro multicéntrico internacional donde se recogieron este tipo de pacientes también se repitieron los datos, los resultados de éxito angiográfico inmediato son iguales en población diabética y no diabética (69,6% vs 67,9%,  $p=0,53$ ) pero la mortalidad

continúa siendo de manera independiente y significativamente más elevada en los pacientes con diabetes insulino dependiente (104).

La serie de Muhlestein JB et al (101) ya ha sido referida en esta tesis doctoral (apartado 5.1.1). Se estudian 1612 pacientes sometidos a ICP, dentro de los cuales hay diabéticos conocidos y al resto se les recataloga en DMO, prediabetes y normoglucémicos en base a una glucemia basal tomada previo al ICP. Los autores concluyen que la prevalencia de RAG es muy elevada en esta población y que el riesgo de mortalidad es elevado incluso en elevaciones pequeñas de glucemia basal. A continuación se expresan las tasas de mortalidad según subgrupos en un diagrama de barras y la curva Kaplan-Meier de supervivencia. El seguimiento se realizó durante  $2,8 \pm 1,2$  años (ver figuras 22 y 23).



**Figura 22:** Mortalidad según estado glucémico. Normoglucemia (NFG), Prediabetes (IFG), DMO (ADA-DM), Diabetes conocida (CDM)



**Figura 23:** Kaplan-Meier de supervivencia según estado glucémico

Este original ya ha sido criticado por nuestra parte en el apartado 5.1.1, donde aunque reconocemos las tasas de mortalidad que muestran los autores, no podemos estar de acuerdo en que la clasificación en base a la glucemia basal preprocedimiento sea equivalente al estado glucémico real. La mitad de los ICP se realizan en el contexto de un síndrome coronario agudo y por ello la glucemia en ese momento puede ser una hiperglucemia de estrés y no correlacionarse con su estado verdadero del metabolismo hidrocarbonado. Si nos fijamos en las curvas de Kaplan-Meier se observa como divergen de manera muy precoz. Este comportamiento es más típico de los peores resultados a corto plazo que se observan con la glucemia no controlada



periprocedimiento, debido al efecto tóxico que implica la misma hiperglucemia durante el ICP (105).

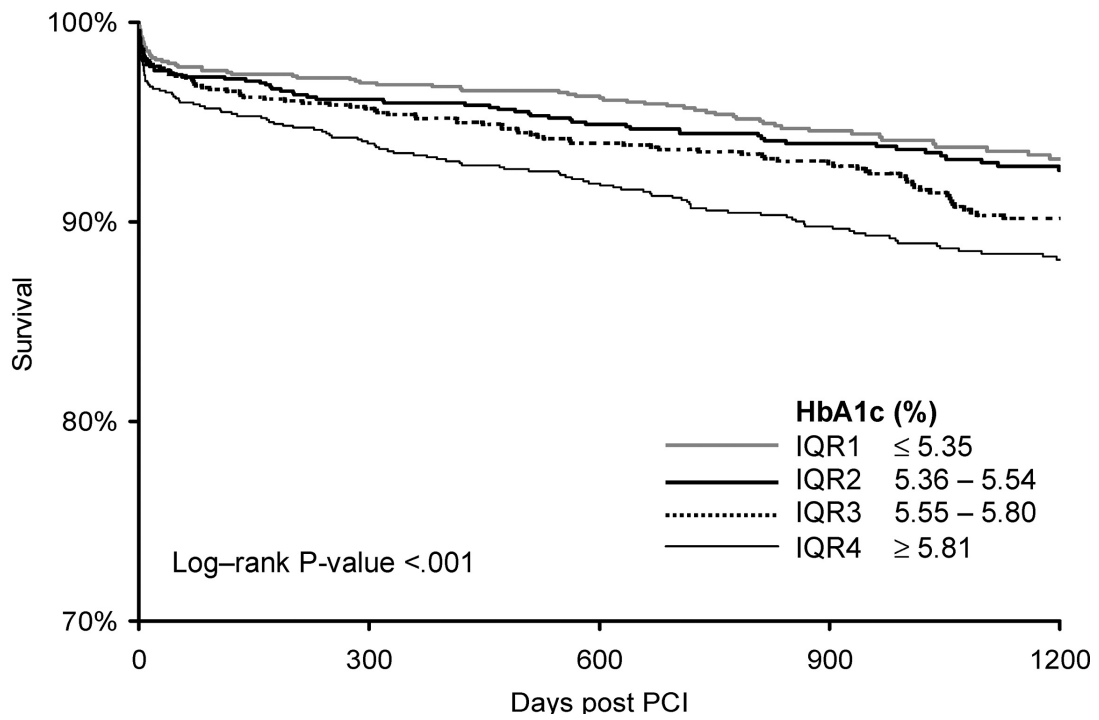
Como conclusión no hay datos en nuestro estudio que sugieran un peor pronóstico de los pacientes con DMO durante un procedimiento de ICP. En este sentido las guías americanas (106), afirman que sólo la diabetes tratada médicamente debe considerarse que ofrece un riesgo añadido en la revascularización. A esto habría que añadir que los últimos estudios apuntan a que específicamente, es la diabetes insulino dependiente la que confiere un riesgo añadido en ICP.

### **5.2.2 Influencia del control glucémico durante el procedimiento de intervencionismo coronario percutáneo**

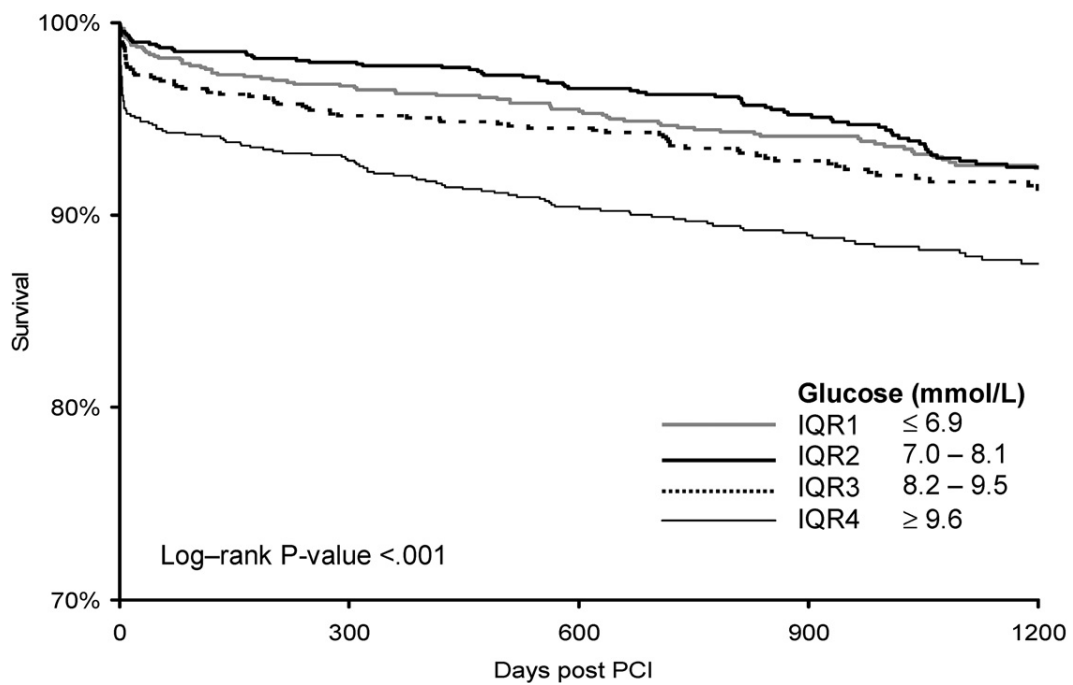
Otro aspecto a valorar de cara al resultado del ICP es el control glucémico durante el mismo proceso del intervencionismo. En el apartado 2.4 ya se ha discutido sobre todos los posibles mecanismos que aceleran la aterosclerosis en los diabéticos, pero además es sabido que, per se, la hiperglucemia es capaz de producir efectos deletéreos (107,108). En el caso del ICP estos peores resultados vienen mediados por los niveles de glucemia durante el procedimiento y se manifiestan como complicaciones precoces. Por lo tanto se van a relacionar con los valores puntuales de glucemia y no con otros valores como la A1c o la SOG.

En una serie de 239 pacientes (60 no diabéticos y 179 diabéticos) sometidos a ICP se comparan los resultados (necesidad revascularización lesión diana, rehospitalización cardíaca y empeoramiento de angina) a 1 año entre los no diabéticos y los diabéticos, que se dividen a su vez según su control glucémico (definido con un punto de corte de A1c de 7%) (95). Se observaron diferencias en los ítems referidos con mejores resultados para los diabéticos con A1c<7%, peor no variaba la mortalidad, el

IAM ni los accidentes cerebrovasculares. Los autores concluyen que el control glucémico óptimo previo al ICP ayuda a mejorar los resultados del ICP. Creemos que esto es muy criticable, los autores no hablan del tiempo de evolución de la diabetes y además el porcentaje de insulino dependientes es mucho mayor en los “peor controlados” (54% vs 27%,  $p=0,002$ ) con lo que ello conlleva en resultados como ya se ha descrito en el apartado 5.2.1. El verdadero impacto del control glucémico durante el ICP se muestra en los trabajos de Timmer JR, e Ishihara M, que describimos a continuación. En el trabajo de Timmer JR (109) se estudian 4176 pacientes no diabéticos que acuden por IAM y se tratan con ICP. En el primer contacto con el hospital e inmediatamente antes del ICP se extraen niveles de glucemia y A1c. Se estudia la mortalidad en un seguimiento de  $3,3 \pm 1,5$  años. Los resultados fueron que tanto la glucemia al ingreso como la A1c influyen en la mortalidad, pero si se excluye el primer mes sólo la A1c influye en mortalidad. Los autores concluyen que ambos parámetros influyen, pero probablemente mediante mecanismos distintos. Se presentan a continuación las curvas de Kaplan-Meier (ver figuras 24 y 25).



**Figura 24:** Curva de Kaplan-Meier de la influencia de A1c (subdividida en cuartiles) en la mortalidad



**Figura 25:** Curva de Kaplan-Meier de la influencia de la glucemia al ingreso (subdividida en cuartiles) en la mortalidad

Se observa como las 2 curvas, aún influyendo las 2 en mortalidad, son diferentes. En la curva de A1c los cuartiles 3 y 4 se van separando progresivamente según avanza el tiempo. En este caso la A1c, impresiona que está fotografiando el estadio más avanzado del metabolismo hidrocarbonado de esos pacientes y por ello los peores resultados avanzan según pasa el tiempo. En cambio, en la curva de la glucemia al ingreso el cuartil 4 (hiperglucemia de estrés) se separa precozmente y luego discurre paralelo en el tiempo al resto. En este caso estamos observando como los valores elevados de hiperglucemia al ingreso nos ofrecen mayor mortalidad, pero muy concentrada en el corto plazo. Este es el patrón típico del efecto deletéreo de la hiperglucemia de estrés durante el ICP. En el trabajo de Ishihara M et al (110) se estudian 1253 pacientes con IAM tratados con ICP y se valora la mortalidad intrahospitalaria, relacionándola con la glucemia al ingreso y la presencia, o no, de diabetes previa. Encuentran que la mortalidad es igual en diabéticos y no diabéticos (8% vs 5%,  $p=0,54$ ), es mayor en los hiperglucémicos al ingreso (definido como glucemia >200 mg/dl) (16% vs 6%,  $p<0,001$ ). Esta hiperglucemia comportó mayor mortalidad tanto en los diabéticos como en los no diabéticos. Un importante dato que podría hacernos entender los peores resultados precoces en estos pacientes hiperglucémicos es que presentaron mayor incidencia de "no reflow" durante el procedimiento (21% vs 12%,  $p<0,001$ ). Sin embargo los diabéticos, frente a los no diabéticos, presentaron iguales tasas de "no reflow" (14% vs 15%,  $p=0,71$ ).

En nuestra serie aparecía una tendencia a una tendencia a un mayor número de eventos intrahospitalarios en la población con DMO, pero desgraciadamente la muestra y los eventos son escasos, no disponemos de las glucemias preprocedimiento y por lo tanto no se pueden sacar conclusiones a este respecto. En todo caso ha quedado

demostrado que glucemias elevadas durante el ICP pueden empeorar los resultados precoces del ICP.

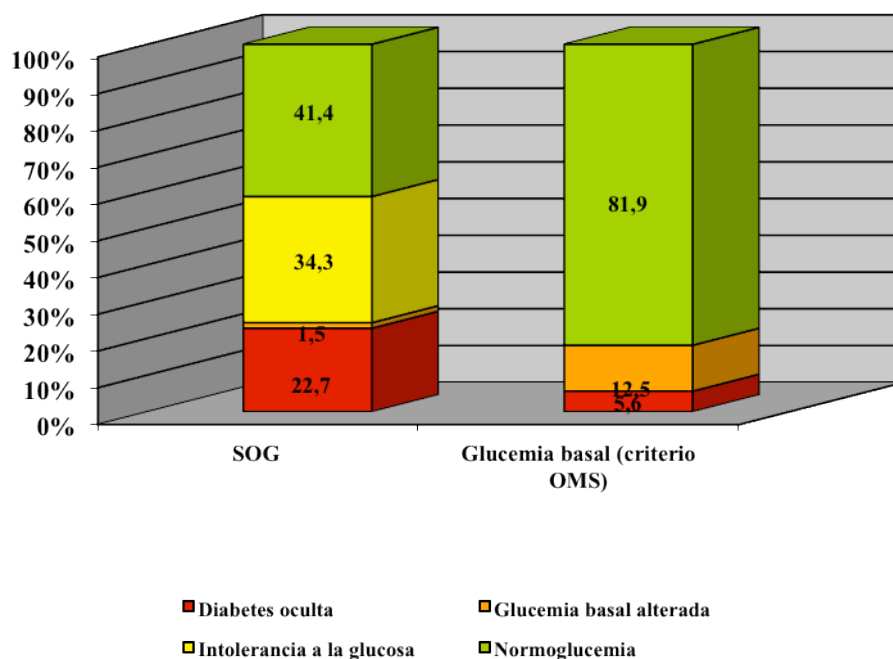


### **5.3 ¿Cuál es la mejor herramienta diagnóstica de diabetes oculta en población coronaria?**

Es claro que la SOG supera en diagnósticos a la GB. Aparte de los diagnósticos que propicia la GB, la SOG reconoce a todos los que presentan ITG y a los DMO con glucemias a las 2 horas superiores a 200 mg/dl. Sin embargo, la SOG aparte de que resulta algo más cara, más molesta para el paciente y más compleja logísticamente para los laboratorios de bioquímica, tiene además problemas de reproducibilidad (28). Este aspecto, el de la reproducibilidad de la SOG, ya sido estudiado también en pacientes coronarios. Jiménez-Navarro et al (29) en su serie de pacientes sin diabetes conocida y revascularizados mediante ICP encontraron, tras realizar una SOG durante el ingreso hospitalario, una prevalencia de RAG del 75% (41% prediabetes y 34% DMO). Al cabo de 1 mes, tras repetir la SOG, la tasa era del 44% (26% y 18%, respectivamente). El grado de correlación kappa fue muy bajo. Por el contrario, Wallander M et al (111) estudiaron a 122 pacientes hospitalizados por IAM con una SOG intrahospitalaria, y otras a los 3 y 12 meses. Al alta encontraron una prevalencia de DMO, prediabetes y normoglucesmia del 34, 31 y 34%, respectivamente. A los 12 meses los autores destacan como el 93% de los pacientes diagnosticados inicialmente de DMO persistían con criterios de RAG y concluyen que realizar la SOG durante el ingreso hospitalario es una buena opción. Sin embargo, a los 12 meses el índice kappa era de 0,43 ( $p < 0,001$ ) y de los inicialmente etiquetados como DMO y que persistían según los autores con criterios de RAG, en realidad sólo persistían con criterio de DMO el 70% y el otro 30% con criterios de prediabetes. Hemos discutido previamente (apartado 5.1.2) como diferenciar el diagnóstico entre prediabetes y DMO es muy relevante ya que la prevención

secundaria que se recomienda es muy diferente. Por todo ello creemos que si el paciente ha sufrido un síndrome coronario agudo es mejor diferir la SOG ya que todavía pueden manifestarse la hiperglucemia de estrés y dar lugar a falsos positivos de DMO.

En nuestra serie el 76% eran pacientes con síndrome coronario agudo y la SOG se realizó 3 semanas más tarde del procedimiento de ICP y por lo tanto se evitaron los posibles falsos positivos derivados del estrés intrahospitalario. En la figura 26 se observan las diferencias en el diagnóstico usando SOG vs glucemia basal. El número de diagnósticos de DMO se multiplica por cuatro además de localizar al 34,3% de los pacientes que presentaban ITG. De esta manera, sólo el 41,4% resultaban normoglucémicos si se usaba SOG frente al 81,9% usando glucemia basal.



**Figura 26:** Estado del metabolismo hidrocarbonado según SOG vs glucemia basal



Nuestros resultados en cuanto a multiplicación de los diagnósticos son prácticamente superponibles al China Heart Survey (ver apartado 2.1) (9).

Podemos concluir que la mejor herramienta para localizar DMO en pacientes coronarios es la SOG, sin embargo hay que tener en cuenta su variabilidad y evitar realizarla durante el ingreso hospitalario si el paciente ha sufrido un síndrome coronario agudo.



## **5.4 ¿Se debe realizar sobrecarga oral sistemática?:**

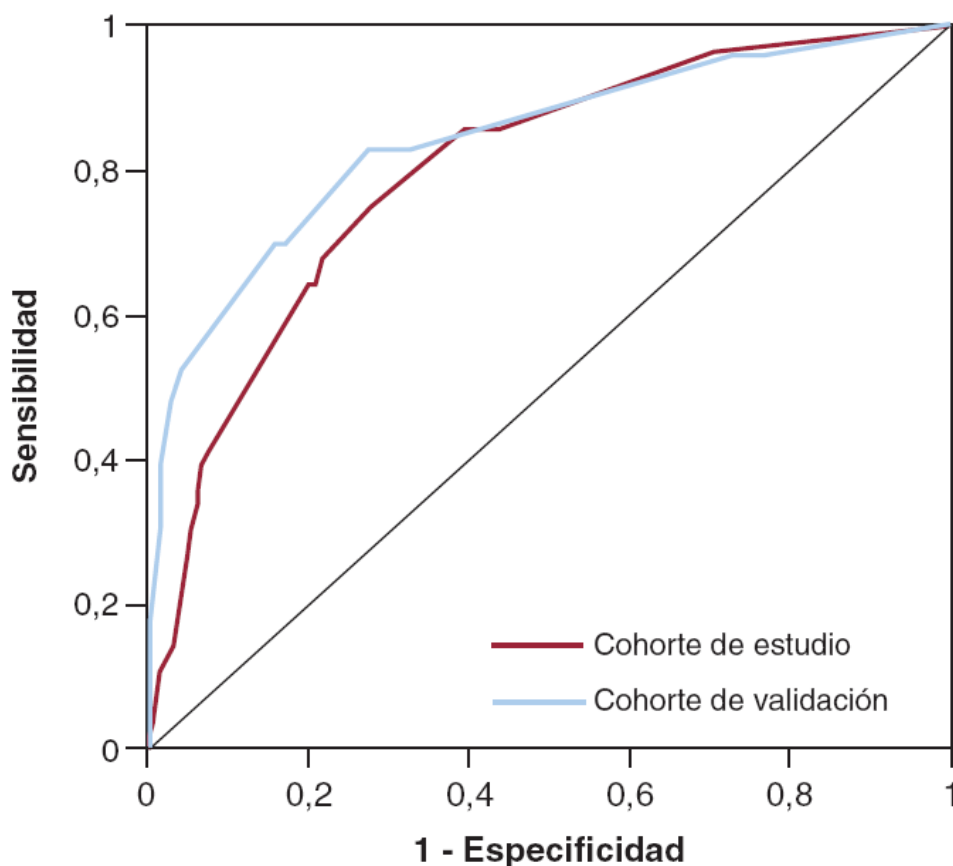
### **Papel de la hemoglobina glicosilada y utilidad de modelos predictores de riesgo**

En 2010 la ADA reconoció como nuevo criterio diagnóstico de diabetes una A1c  $\geq 6,5\%$  (12). La OMS incorporó el mismo criterio en 2011 (13). Numerosas publicaciones han discutido las bondades y limitaciones de la A1c para el diagnóstico de diabetes. Dentro de las bondades se encuentra la comodidad para el paciente y su actual reproducibilidad y dentro de las limitaciones, la baja sensibilidad (aunque alta especificidad) y el coste económico (112).

Actualmente las guías americanas (113) y europeas (40) difieren en las recomendaciones a la hora de realizar el despistaje de DMO en población coronaria. Mientras las últimas (vigentes desde 2007) recomiendan realización sistemática de SOG a todos los pacientes con enfermedad cardiovascular sin diabetes conocida, en las americanas se ha desestimado la realización sistemática de SOG por una razón meramente logística. Se reconoce la utilidad de la SOG, pero su implantación sistemática no se recomienda por las dificultades técnicas en su realización. A la vista de esta discordancia y con la nueva incorporación de la A1c como criterio diagnóstico, nuestro grupo se planteó si era posible un diagnóstico escalonado en base a criterios de riesgo. Esto es, optimizar la realización de la SOG en base a un modelo de riesgo.

Nuestro grupo se centró en la localización de DMO porque ya hemos referido que es donde más posibilidades existen de modificar la prevención secundaria. En nuestra serie se descubrieron 79 pacientes con DMO (criterios ADA 2010). El método diagnóstico de DMO utilizado fue: mediante glucemia basal 25,3%, mediante A1c 7,6%

y con SOG el 67,1% (ver publicación 4.2). Por lo tanto mediante una extracción en ayunas, fácil para el paciente, localizamos al 32,9% de los DMO pero para el resto nos haría falta una SOG. Mediante regresión logística construimos un modelo compuesto de 5 variables (glucemia basal (>100 mg/dl, 5 puntos), A1c (>6,1%, 6 puntos), fracción de eyección de VI (<45%, 3 puntos), edad (>65 años, 3 puntos) y presencia de enfermedad vascular no coronárica (3 puntos)) a las cuales se asignó una puntuación según su grado de asociación. De esta manera pudimos comprobar que realizando SOG únicamente a los pacientes con puntuación >6 (31% de la población) logramos diagnosticar DMO al 83% de los totales. El área bajo curva ROC era de 0,80 (IC 95%, 0,74-0,87). Este modelo se testó en otra población diferente de 115 pacientes, siendo igualmente eficaz (Área bajo curva ROC 0,84 (IC 95%, 0,74-0,95), como se observa en la figura 27.



**Figura 27:** Curvas ROC del modelo en la población del estudio (0,80) y en la de validación (0,84)

Podemos concluir que en nuestra experiencia la A1c identifica pocos casos de DMO pero que su incorporación a un modelo predictor de riesgo nos permite optimizar mucho la indicación de SOG. Evidentemente nuestro modelo no puede ser utilizado sistemáticamente en todas las poblaciones de enfermos coronarios porque ha sido construido con una cohorte relativamente pequeña y en un único centro, pero puede considerarse como una propuesta intermedia entre las recomendaciones de las guías europeas y americanas.



## **5.5 Control de la glucemia en población coronaria: ¿terapia intensiva o terapia precoz?**

En el apartado 2.3 ya se discutido como debería ser la estrategia de control glucémico en población coronaria. Existen cuestiones que deben tenerse en cuenta a la hora de planificar la estrategia con nuestro enfermo coronario: 1) Si nuestro paciente presenta una enfermedad cardiovascular avanzada y muchos años de evolución de su diabetes, los resultados de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT (51,56,58) nos aconsejan no ser agresivos con el control glucémico y mantener un objetivo de A1c no inferior al 7%; 2) Por otro lado si acabamos de diagnosticar la diabetes a nuestro paciente coronario, los resultados a largo plazo del estudio UKPDS (26) nos recomiendan comenzar precozmente y de manera agresiva el control glucémico, preferentemente con metformina; 3) Un objetivo de A1c próximo a la normalidad no debería ser un problema en sí mismo, siempre que se alcance sin hipoglucemias (114) y; 4) Independientemente de todo lo anterior, el grupo STENO nos ha demostrado que lo fundamental es el control integral de estos pacientes (control glucémico, lipídico, de TA y modificación de estilo de vida) ya que con ello disminuimos eventos cardiovasculares y mortalidad (69,70).

Nuestro grupo se planteó que dado nuestra población coronaria era de bajo riesgo cardíaco (todos revascularizados y con buena función sistólica de VI), con buena expectativa vital y sin excesivas comorbilidades asociadas, a los pacientes con SOG patológica se les podría implementar una estrategia tipo UKPDS y tipo STENO. Para ello planteamos un estudio observacional (ver publicación 4.3). Dividimos a la población en un grupo de 98 pacientes de nuestra área sanitaria donde se implementaron

actuaciones tipo UKPDS/STENO y los 220 pacientes restantes, de otras áreas sanitarias, que actuaron como grupo control y que fueron tratados por su cardiólogo responsable según práctica médica habitual. Se evaluaron a 12 meses, la adecuación de la prevención secundaria, la prevalencia de SM y un combinado de eventos cardiovasculares. Los resultados fueron una mayor tasa de cuádruple terapia, menor SM y menor número de eventos cardiovasculares en nuestro grupo de intervención. Evidentemente este es un estudio limitado, no aleatorizado, con escaso tamaño muestral y por lo tanto los resultados deben tomarse con las debidas precauciones.

En nuestra experiencia localizar a pacientes con RAG y específicamente a los que padecen DMO, nos permite comenzar una prevención secundaria más intensiva y precoz además de iniciar metformina. Esto se produce con criterios de seguridad, sin efectos adversos y con probables beneficios a medio/largo plazo dada la gran mejoría alcanzada en los diferentes parámetros analizados.



## 5.6 Incidencia real de nueva diabetes en población coronaria: nuestros resultados

Son poco conocidos los datos de incidencia de nueva diabetes en población coronaria. Esto es, la “velocidad” con la que van apareciendo nuevos casos de diabetes en el tiempo. Con el objetivo de conocer la incidencia de diabetes nuestro grupo ha seguido a la población inicial durante 3,13 años (Publicación 4.4). La población final estudiada fue de 191 pacientes, resultado de excluir a 77 pacientes que presentaban DMO en el corte inicial y 23 pacientes que fallecieron. Además hubo 47 pacientes a los que no se les realizó SOG por diferentes motivos. El siguiente diagrama aclara lo anteriormente expuesto.

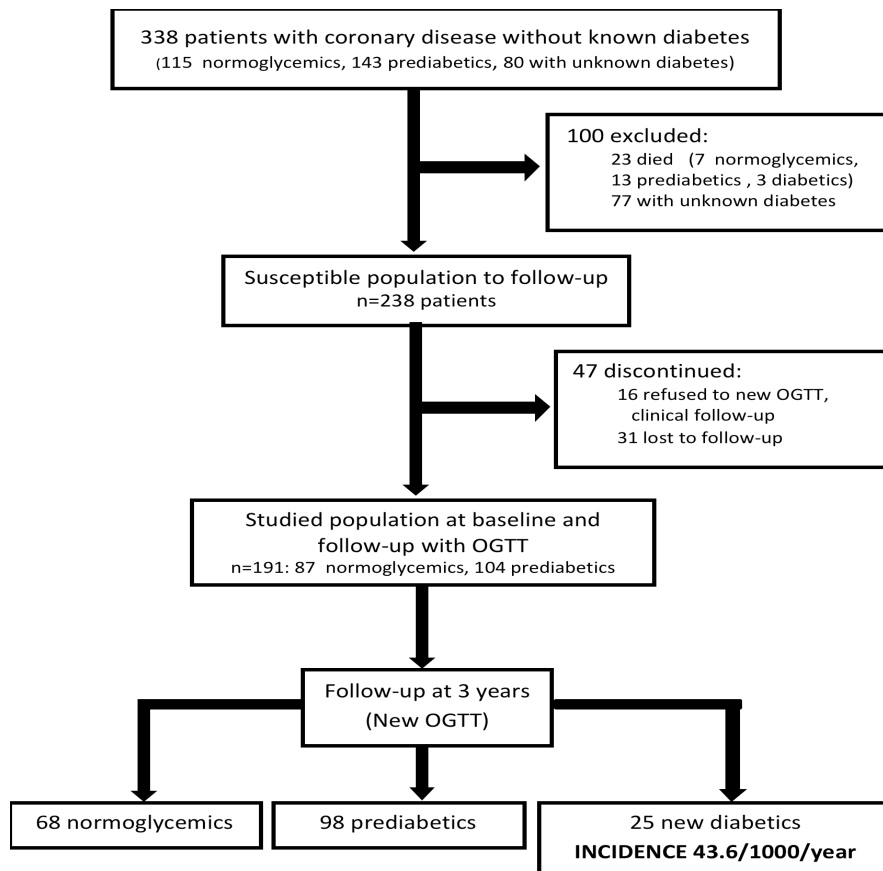
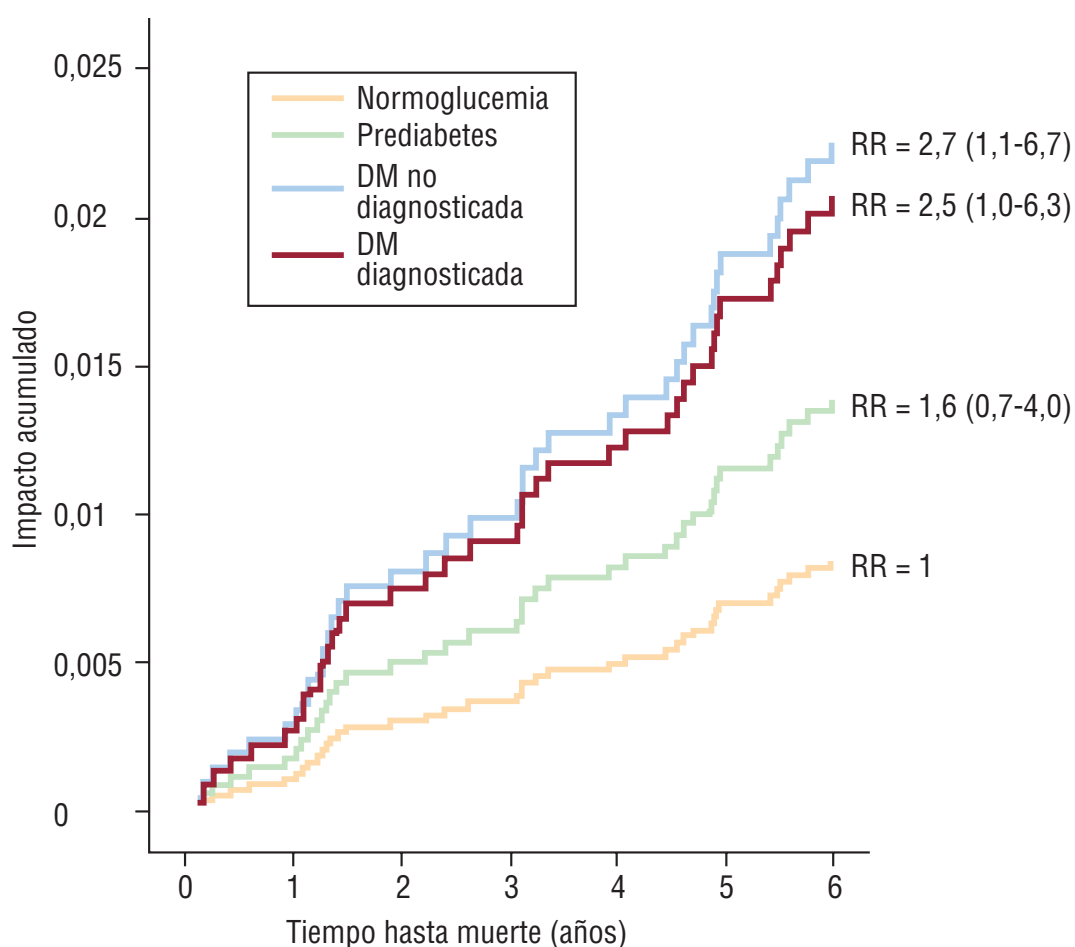


Figura 28: Diagrama de flujo de la población a estudio

Encontramos una incidencia global de 43,6 casos/1000 personas/año (IC 95%, 26,8-60,4). En nuestra muestra la incidencia también resultó muy diferente en normoglucémicos (11,5 casos) que en prediabéticos (70,5 casos). Una de las fortalezas de este trabajo es que conocemos la incidencia real de diabetes ya que se muestran los resultados de una población con realización de SOG al 100% de la misma. Sin embargo nuestro grupo está concienciado en las aplicaciones prácticas y reconocemos la dificultad de la realización sistemática de SOG a todos los pacientes. Por ello se intentó desarrollar un modelo predictor. Este modelo posee las limitaciones de realizarse en una única población de tamaño reducido (aunque luego fue validado con éxito). Las variables asociadas de manera independiente fueron: Glu-2h ( $>140$  mg/dl), A1c ( $>5,5\%$ ), Triglicéridos ( $>104$  mg/dl) y la presencia de enfermedad vascular no coronárica. Las 3 primeras recibieron 1 punto para el modelo predictor y la última de 1,25. El punto óptimo de riesgo de desarrollo de diabetes según índice de Youden es de 2,125, con una sensibilidad del 78,3% y una especificidad del 82,6%. Por tanto los pacientes que superen esta puntuación deberían realizarse nuevas SOG en el seguimiento dado que su riesgo de desarrollo de nueva diabetes es alto.

En población general disponemos de múltiples datos de prevalencia e incidencia de diabetes a nivel mundial como ya se ha reportado en el apartado 2.2 de esta tesis doctoral. Sin embargo queremos resaltar datos muy interesantes de este aspecto en la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias que son el resultado del Estudio Asturias. El trabajo inicial realizó una radiografía real de la prevalencia de diabetes ya que se estudiaron a 1034 pacientes representativos de dicha comunidad y, salvo que tuviesen un diagnóstico conocido de diabetes, se les realizaba extracción con GB, A1c y SOG (115). El seguimiento posterior a 6 años permitió conocer la incidencia. Se

estudiaron 634 pacientes, todos con realización de SOG. La incidencia de diabetes de la población global era de 10,8 casos/1000 personas/año, aunque resultaba muy diferente si se partía de una situación inicial de normoglucemia (5 casos/1000 personas/año) o de prediabetes (21,7 casos en ITG y 34,7 casos en ITG). En un análisis de regresión logística las variables independientes del estado basal que se asociaban al desarrollo de diabetes fueron la GB, la Glu-2h, los triglicéridos y el IMC (116). Este mismo estudio nos refuerza la utilidad de descubrir nuevos casos de diabetes ya que demostraron, con respecto a los normoglucémicos, un aumento del riesgo de mortalidad tanto en los diabéticos conocidos (Riesgo relativo 2,5, IC 95% 1-6,3) como en los no conocidos (RR 2,7, IC 95% 1,1-6,7). Lo prediabéticos no llegaron a mostrar un riesgo añadido (117). Se muestran estos resultados en la figura 29.



**Figura 29:** Curvas de mortalidad acumulada en población general asturiana según su estado glucémico.

Los datos de incidencia de diabetes en población coronaria son más escasos. En una población italiana de 8291 pacientes que habían sufrido un IAM y sin diabetes previa conocida, en un seguimiento de 3,2 años, la incidencia de nueva diabetes resultó ser de 37 casos/1000 personas/año (10). Debe destacarse que en este trabajo no se hizo un esfuerzo específico para localizar diabetes, únicamente se recogieron glucemias basales  $\geq 126$  mg/dl y si el paciente había comenzado a recibir medicación antidiabética como criterios de nueva diabetes. En población finlandesa (35-64 años) el grupo FINAMI observó en un seguimiento de 5 años la incidencia de diabetes y los dividió en 2 grupos, según tuvieran o no antecedentes de IAM previo. Encontraron que los hombres con IAM, frente a la población control sin IAM, duplicaban el riesgo de desarrollar diabetes (HR 2,3 (IC 95%, 1,6,3,4). Los resultados eran más llamativos en mujeres donde se cuatriplicaba el riesgo (HR 4,3 (IC 95%, 2,4-7,5) (118).

Como conclusión dentro de este apartado debemos señalar que la población coronaria aún no presentando criterios de DMO en un primer corte transversal (prevalencia), presentan un riesgo elevado de desarrollo de nueva diabetes en períodos cortos de tiempo (incidencia). La incidencia real cuadriplica a la de la población general. Con un modelo predictor podemos intensificar el seguimiento en los pacientes de más alto riesgo y obviarlos en los de muy bajo riesgo.

## **5.7 Análisis de los anexos**

En los anexos se incluyen 3 cartas científicas publicadas en Revista Española de Cardiología que son el resultado de la experiencia acumulado en nuestro grupo tras varios años de investigación en este campo y que nos han permitido interpelar los originales de otros autores. En el primero destacamos como el síndrome metabólico puede ser un buen nicho de pacientes para destapar situaciones de DMO dado que en nuestra serie se encontraban fuertemente asociados y en los 2 últimos pretendemos recordar las implicaciones diferentes de la hiperglucemia de estrés y la presencia de DMO en pacientes con síndrome coronario agudo.



## **6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS**





## 6.1 Conclusiones

En la presente tesis doctoral, fruto de un trabajo de investigación continuado y recopilado en 4 publicaciones científicas, hemos podido extraer las siguientes conclusiones:

1. En población sometida a Intervencionismo Coronario Percutáneo la Prevalencia de Regulación Anormal de la Glucosa, y específicamente de Diabetes Oculta, es muy elevada.
2. La Diabetes Oculta, en un seguimiento a 1 año, no resulta predictor de eventos cardiovasculares en el Intervencionismo Coronario Percutáneo y por tanto su diagnóstico no debería modificar la estrategia de revascularización.
3. El mejor método diagnóstico para localizar Diabetes Oculta en población coronaria es la Sobrecarga Oral de Glucosa.
4. La Hemoglobina Glicosilada no resulta útil para localizar Diabetes Oculta en población coronaria pero su incorporación a un modelo de riesgo nos permite optimizar la indicación de la Sobrecarga Oral de Glucosa, con un aprovechamiento óptimo.
5. El diagnóstico de Diabetes Oculta en población coronaria abre un amplio margen para la optimización de la prevención secundaria y adecuarla a su nuevo nivel de riesgo.
6. Tras localizar situaciones de Regulación Anormal de la Glucosa en población coronaria, un equipo multidisciplinar a 1 año es capaz de mejorar la Prevención Secundaria, reducir la prevalencia de Síndrome Metabólico y reducir las Hospitalizaciones por Angina Inestable.

7. La Incidencia real de nueva diabetes en población coronaria es muy alta, cuadruplicando a la de la población general. Ésta es especialmente elevada si se parte de una situación de prediabetes.
8. Mediante un modelo predictor podemos localizar a los pacientes con más alto riesgo de desarrollo de diabetes. Estos pacientes son los candidatos a un seguimiento más estricto y de esta manera se pueden optimizar las indicaciones de nuevas Sobrecargas Orales de Glucosa.

## 6.2 Conclusions

In the present dissertation, as a result of a sustained research activity and compiled in 4 scientific publications, we have drawn the following conclusions:

1. The prevalence of newly detected diabetes and abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease who undergo percutaneous coronary intervention is very high.
2. The presence of newly detected diabetes has no influence on one-year cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention. Therefore, its diagnosis should not change the revascularization strategy in these patients.
3. The oral glucose tolerance test is the best diagnostic method to identify unknown diabetes in a coronary population.
4. In coronary patients, glycated hemoglobin alone fails to detect many cases of unknown diabetes. However, its inclusion in a risk prediction model leads to an optimized use of the oral glucose tolerance test.
5. In a coronary population, diagnosis of unknown diabetes provides valuable information to optimize secondary prevention measures.
6. Once abnormal glucose regulation is detected in patients with coronary disease, a multidisciplinary team of health care professionals that provide coordinated care to coronary patients with unknown diabetes is able to improve optimization of secondary prevention, decrease prevalence of metabolic syndrome, and reduce hospitalizations for unstable angina.

7. The real incidence of new diabetes is very high in the coronary population (a four-fold increase compared with general population). This risk is especially high in those with prior diagnosis of prediabetes.
8. Using a predictive model we are able to identify patients at higher risk for developing diabetes. These patients are candidates for closer monitoring and thus, indication of oral glucose tolerance test can be individualized and optimized.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980;1:1373–6.
2. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233–40.
3. Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB. Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. *American Heart Journal* 1995;130:51–8.
4. Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *British medical journal (Clinical research ed.)* 1986;293:917–22.
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773–8.
6. Norhammar AM, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827–31.
7. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140–4.

8. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European Heart Journal* 2004;25:1880–90.
9. Hu D-Y, Pan C-Y, Yu J-M. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *European Heart Journal* 2006;27:2573–9.
10. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007;370:667–75.
11. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association* 1998;15:539–53.
12. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62–9.
13. Colagiuri S. Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus--practical implications. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;93:312–3.
14. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Cadórniga FD. Does the new American Diabetes Association definition for impaired fasting glucose improve its ability to



- predict type 2 diabetes mellitus in Spanish persons? The Asturias Study. *Metabolism* 2008;57:399–403.
15. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Archives of Internal Medicine* 2007;167:1545–51.
  16. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
  17. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2003;289:76–9.
  18. CDC - Diabetes Public Health Resource - Diabetes DDT. Disponible en: <http://www.cdc.gov/diabetes/>
  19. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88–93.
  20. Diabetes Atlas | International Diabetes Federation. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/>
  21. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753–9.

22. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 2007;24:137–44.
23. Saydah SH, Miret M, Sung J, Varas C, Gause D, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001;24:1397–402.
24. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PWF. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845–50.
25. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920–4.
26. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–53.
27. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:1577–89.
28. Brohall G, Behre C-J, Hulthe J, Wikstrand J, Fagerberg B. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in 64-year-old Swedish women: experiences of using repeated oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care* 2006;29:363–7.

29. Jiménez-Navarro MF, Garcia-Pinilla JM, Garrido-Sanchez L, Alonso-Briales JH, Pérez-Cabeza A, Ortiz-García C, et al. Poor reproducibility of the oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes during percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology* 2010;142:245–9.
30. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–34.
31. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)* 2011;343:d7163.
32. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, Van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AMW, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2012;345:e5900.
33. Lindström J, Absetz P, Hemiö K, Peltomäki P, Peltonen M. Reducing the risk of type 2 diabetes with nutrition and physical activity - efficacy and implementation of lifestyle interventions in Finland. *Public Health Nutrition* 2010;13:993–9.
34. Riskscore - Diabetes UK . Disponible en: <https://www.diabetes.org.uk/Riskscore/>
35. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:2208–19.
36. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:2220–32.

37. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Annals of Internal Medicine* 2002;136:575–81.
38. Wilson PWF, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D’Agostino RB. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Archives of Internal Medicine* 2007;167:1068–74.
39. Colagiuri S, Hussain Z, Zimmet P, Cameron A, Shaw J. Screening for type 2 diabetes and impaired glucose metabolism: the Australian experience. *Diabetes Care* 2004;27:367–71.
40. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2007;28:88–136.
41. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine* 2002;346:393–403.
42. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677–86.

43. The 10-Year Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention: An intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012;35:723–30.
44. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005;28:888–94.
45. Goldberg RB, Temprosa M, Haffner S, Orchard TJ, Ratner RE, Fowler SE, et al. Effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention: the Diabetes Prevention Program randomized trial by the Diabetes Prevention Program Research Gro. *Diabetes Care* 2009;32:726–32.
46. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine* 2001;344:1343–50.
47. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673–9.
48. Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study--secondary analysis of the randomized trial. *PloS One* 2009;4:e5656.

49. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537–44.
50. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783–9.
51. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358:2545–59.
52. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *The New England Journal of Medicine* 2011;364:818–28.
53. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2010;340:b4909.
54. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33:983–90.

55. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:233–44.
56. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358:2560–72.
57. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:1410–8.
58. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2009;360:129–39.
59. Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S, et al. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *Journal of Diabetes and its Complications* 2011;25:355–61.
60. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009;58:2642–8.
61. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in

- patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–72.
62. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–89.
  63. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology. *Diabetes Care* 2009;32:187–92.
  64. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2005;353:2643–53.
  65. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–25.
  66. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 2010;362:1575–85.



67. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–40.
68. Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009;32:2068–74.
69. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:383–93.
70. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358:580–91.
71. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2004;25:190–8.
72. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovascular Research* 1998;37:586–600.

73. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527–32.
74. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180–4.
75. Knobler H, Savion N, Shenkman B, Kotev-Emeth S, Varon D. Shear-induced platelet adhesion and aggregation on subendothelium are increased in diabetic patients. *Thrombosis Research* 1998;90:181–90.
76. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *Journal of Diabetes and its Complications* 2001;15:44–54.
77. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998;47:290–3.
78. Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, Schauseil S, Kehrel B, Ostermann H, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation* 1990;20:166–70.
79. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *American Heart Journal* 1999;138:S419–20.

80. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1071–7.
81. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sciences* 2000;67:291–300.
82. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336–42.
83. Sakaguchi T, Yan SF, Yan S Du, Belov D, Rong LL, Sousa M, et al. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. *The Journal of Clinical Investigation* 2003;111:959–72.
84. Zhou Z, Wang K, Penn MS, Marso SP, Lauer MA, Forudi F, et al. Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury. *Circulation* 2003;107:2238–43.
85. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979–89.
86. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, Lansky AJ, Mintz GS, Aymong ED, et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:1348–54.

87. West NEJ, Ruygrok PN, Disco CMC, Webster MWI, Lindeboom WK, O'Neill WW, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004;109:867–73.
88. Tada T, Kimura T, Morimoto T, Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, et al. Comparison of three-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation among insulin-treated diabetic, non-insulin-treated diabetic, and non-diabetic patients from j-Cypher registry. *The American Journal of Cardiology* 2011;107:1155–62.
89. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32:1866–73.
90. Baumgart D, Klauss V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W, et al. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:1627–34.
91. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873–91.
92. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2012;345:e5170

93. Marso SP, Ellis SG, Tuzcu M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE, et al. The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularization in diabetics. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:1269–77.
94. Reeder GS, Holmes DR, Lennon RJ, Larson TS, Frye RL. Proteinuria, serum creatinine, and outcome of percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology* 2002;89:760–4.
95. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:8–14.
96. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, Honda Y, Hozumi T, Morioka S, et al. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:1529–35.
97. Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, Shigemitsu M, Fukui T, Kawamura K, et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:101–6.
98. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with

- non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:2767–71
99. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, Von Beckerath N, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004;110:3627–35.
100. Schömig A, Schmitt C, Dibra A, Mehilli J, Volmer C, Schühlen H, et al. One year outcomes with abciximab vs. placebo during percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. *European Heart Journal* 2005;26:1379–84.
101. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL, et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal* 2003;146:351–8.
102. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *European Heart Journal* 2006;27:2413–9.
103. Rana JS, Venkitachalam L, Selzer F, Mulukutla SR, Marroquin OC, Laskey WK, et al. Evolution of percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored PTCA (1985-1986) and Dynamic (1997-2006) Registries. *Diabetes Care* 2010;33:1976–82.

104. Claessen BE, Dangas GD, Godino C, Lee S-W, Obunai K, Carlino M, et al. Long-term clinical outcomes of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions in patients with versus without diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology* 2011;108:924–31.
105. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Matsui K, Ishihara M, et al. Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 2005;69:375–9.
106. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the. *Circulation* 2012;126:e354–471.
107. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97:1695–701.
108. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993;36:1119–25.
109. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MWN, Van der Horst ICC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124:704–11.

110. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *American Heart Journal* 2005;150:814–20.
111. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Rydén L, Tenerz A. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care* 2008;31:36–8.
112. Gomez-Huelgas R, Bernal-Lopez MR, Mancera J, Tinahones FJ. HbA1c for diabetes diagnosis. Are we ready? *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 2010;27:367–8.
113. Drozda J, Messer J V, Spertus J, Abramowitz B, Alexander K, Beam CT, et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with coronary artery disease and hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:316–36.
114. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S4–10.
115. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 2003;20:904–8.



116. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care* 2007;30:2258–63.
117. Valdés S, Botas P, Delgado E, Díaz Cadórniga F. Mortality risk in spanish adults with diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes or pre-diabetes. The Asturias study 1998-2004. *Revista Española de Cardiología* 2009;62:528–34.
118. Pajunen P, Koukkunen H, Ketonen M, Jerkkola T, Immonen-Räihä P, Kärjä-Koskenkari P, et al. Five-year risk of developing clinical diabetes after first myocardial infarction; the FINAMI study. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 2005;22:1334–7.



## **8. ANEXOS**



## 8.1 Anexo 1

Vegas-Valle JM, García-Ruiz JM, Hernández-Martín E, de la Hera JM. **Metabolic syndrome, diabetes, and coronary artery disease: a very common association.** Rev Esp Cardiol 2012 ;65:108-9.



## Seguimiento de pacientes crónicos entre atención primaria y cardiología. Respuesta

### Monitoring Chronic Patients Between Primary Care and Cardiology. Response

Sra. Editora:

La coordinación entre niveles asistenciales es indispensable para buscar una mayor eficiencia en la atención sanitaria. Las causas de la falta de coordinación son diversas: desconocimiento, comunicación deficiente, insuficiente protocolización, sobrecarga asistencial y otras barreras del sistema.

El modelo de atención integrada en cardiología<sup>1</sup> transformó el sistema tradicional, con tres niveles separados, en un modelo integrador en el que un cardiólogo hospitalario trabaja en el equipo de atención primaria. Se aplicó el uso de tecnología de la información y comunicación, historia clínica compartida y plataforma informática para la transmisión de información, pero se fomentó especialmente el contacto personal entre profesionales. Las sesiones de consultoría, la disponibilidad de consultas inmediatas mediante teléfono móvil o correo electrónico y la elaboración de guías clínicas consensuadas fueron herramientas fundamentales para la coordinación.

El objetivo no fue buscar la reducción de las visitas sucesivas, sino mejorar la atención a los pacientes mediante la integración. El equipo de atención primaria adquirió el protagonismo en el control crónico de los pacientes estables, con el cardiólogo como consultor, y este se centró en la valoración de nuevas enfermedades y seguimiento de los pacientes que requerían un control más específico.

No compartimos la opinión de que la responsabilidad de la salud deba recaer exclusivamente en el médico de familia y el ciudadano. La integración debe favorecer la corresponsabilidad del equipo de atención primaria y el cardiólogo, mediante el trabajo multidisciplinario<sup>2</sup>. Los gestores, la administración y las socieda-

des científicas son también corresponsables al organizar, distribuir e influir en los recursos.

Creemos que las tecnologías de la información y comunicación deben tener un papel importante en la asistencia integrada en salud, pero son herramientas complementarias al trabajo de los profesionales. No siempre los avances tecnológicos se acompañan de mejoras demostradas para los pacientes<sup>3</sup>. A pesar de que resulta razonable su utilidad, el impacto de la e-Salud deberá demostrarse de forma objetiva.

Carlos Falces\* y Rut Andrea

Servicio de Cardiología, Instituto Clínico del Tórax, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: cfalces@clinic.ub.es (C. Falces).

On-line el 1 de octubre de 2011

## BIBLIOGRAFÍA

1. Falces C, Andrea R, Heras M, Vehí C, Sorribes M, Sanchis L, et al. Integración entre cardiología y atención primaria: impacto sobre la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2011;64:564-71.
2. Escaned-Barbosa J, Roig-Minguell E, Chorro-Gascó FJ, De Teresa-Galván E, Jiménez-Mena M, López de Sá-Areses E, et al. Ámbito de actuación de la cardiología en los nuevos escenarios clínicos. Rev Esp Cardiol. 2008;61:161-9.
3. Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. N Engl J Med. 2010;363:2301-9.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.07.005

doi: 10.1016/j.recesp.2011.07.007

## Síndrome metabólico, diabetes y enfermedad coronaria: una relación muy frecuente

### Metabolic Syndrome, Diabetes, and Coronary Artery Disease: a Very Common Association

Sra. Editora:

Hemos leído con interés el artículo publicado por Jover et al<sup>1</sup> sobre la prevalencia de síndrome metabólico (SM) en pacientes con síndrome coronario agudo. Los autores incluyen un subanálisis de los componentes del SM excluyendo a los 265 pacientes que presentaban diabetes conocida.

La característica fundamental de los pacientes con SM es la presencia de insulinoresistencia. Se ha definido además la asociación del SM con la obesidad abdominal, la hiperlipemia aterogénica, la inflamación y un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular<sup>2</sup>. Además, la insulinoresistencia es uno de los factores patogénicos más importantes en el desarrollo de diabetes mellitus y aterosclerosis, cuya historia natural discurre paralela desde la elevación de insulina en sangre y la estría grasa hasta la hiperglucemia clínica y los eventos aterotrombóticos agudos<sup>3</sup>.

Creemos importante resaltar la interrelación entre SM, diabetes y enfermedad cardiovascular. En este sentido, deseamos aportar nuevos datos derivados de recientes análisis del estudio de prevalencia de diabetes de nuevo diagnóstico en intervencionismo coronario percutáneo (ICP) publicado por nuestro grupo<sup>4</sup>.

Se incluyó en un estudio prospectivo a 580 pacientes sometidos a ICP; se realizó un test de sobrecarga oral glucosa (SOG) al 83% de los pacientes no diabéticos para establecer su estado glucometabólico y cribar por diabetes oculta. El perfil clínico básico de nuestra serie sometida a SOG era: edad, 66,5 años; varones, 80,1%; hipertensión arterial, 49,7%; obesidad, 35,6%, e infarto previo, 37,3%. Un 76% de los pacientes recibieron ICP por síndrome coronario agudo.

Tras el test de SOG, el 41,4% de los pacientes eran normoglucémicos y el 22,8% presentaban diabetes de nuevo diagnóstico (glucemia a 2 h, > 200 mg/dl). En total, 198 pacientes (58,6%) presentaban alguna alteración del metabolismo de los hidratos de carbono o regulación anormal de la glucosa. La prevalencia de SM en la población estudiada según criterio de la *International Federation of Diabetes* (IDF) era del 59,9%; según criterio del *Adult Treatment Panel III* (ATPIII), del 51,3% y según criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del 42,6%. El 28,4% de los pacientes sometidos a ICP cumplían los tres criterios de SM.

La prevalencia de diabetes de nuevo diagnóstico fue mayor entre los pacientes con SM, independientemente del criterio utilizado: IDF, el 31 frente al 13,3% ( $p < 0,001$ ); OMS, el 42,7 frente al 13% ( $p < 0,001$ ); ATPIII, el 32,5 frente al 14,5% (*odds ratio* [OR] = 3,4;  $p < 0,001$ ). Realizando un análisis multivariable (ajustado por edad, sexo, variables clínicas y analíticas) para determinar la asociación independiente del SM con la diabetes de nuevo diagnóstico, se obtuvieron los siguientes resultados: criterio IDF, OR = 3,3 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,7-6,3;  $p < 0,001$ ); OMS, OR = 5,5 (IC95%, 3,1-9,9;  $p < 0,001$ ); ATPIII,

OR = 3,4 (IC95%, 1,9-6,1;  $p < 0,001$ ). Se evidencia así una fuerte relación entre diabetes de nuevo diagnóstico y SM, independientemente del criterio diagnóstico empleado.

Los datos derivados de nuestro trabajo refuerzan los aportados por Jover et al<sup>1</sup> sobre una elevada prevalencia de SM en pacientes con enfermedad coronaria. Se afianza además la fuerte relación entre el SM y la diabetes de nuevo diagnóstico. Así, la presencia de SM o una puntuación alta en un *score* propuesto por nuestro grupo<sup>5</sup> nos ayudarían a identificar a los pacientes en alto riesgo de sufrir diabetes oculta para poder realizarles una SOG. La incorporación de un nuevo diagnóstico de diabetes nos ayudaría a mejorar el riesgo residual comentado por Jover et al<sup>1</sup> mediante la optimización de la prevención secundaria en estos pacientes adecuándola al rango de diabéticos.

José M. Vegas-Valle<sup>a,\*</sup>, José M. García-Ruiz<sup>b,c</sup>,  
Ernesto Hernández-Martín<sup>a</sup> y Jesús M. de la Hera<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

<sup>b</sup>Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, CNIC, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

## Una oportunidad para conocer la hipertensión arterial refractaria en nuestro medio

### *An Opportunity to Know About Resistant Hypertension in our Area*

Sra. Editora:

Hemos leído con atención el artículo de Llisterri et al<sup>1</sup> acerca del control de la presión arterial en mujeres hipertensas mayores de 65 años seguidas en el ámbito de atención primaria, donde, efectivamente, se muestra el margen de mejora en el control de la presión arterial en nuestro medio, a pesar de un importante uso de la terapia combinada (tres o más fármacos en el 21,7% de la muestra).

Para Llisterri et al, dichas diferencias se explican por varias causas, entre las que destacan el mal control metabólico y la obesidad abdominal; llama la atención que la presencia de síndrome metabólico no se haya asociado al mal control, pese a la gran diferencia de prevalencia entre los grupos.

Nuestro interés parte de un registro previo (HIPERFRE) sobre hipertensión refractaria, con 1.724 pacientes y realizado por médicos de familia de un área geográfica del noroeste de Galicia<sup>2</sup>. Aunque el estudio era sobre ambos sexos (el 58,4% eran mujeres), el análisis de la población de mujeres mayores de 65 años muestra datos completamente reproducibles, aunque con un mayor grado de control (40,8%), precisamente en una cohorte de pacientes con un 13,5% de hipertensión refractaria. Y en este dato radica nuestro interés, pues, como se sabe por las guías al respecto, se desconoce la exacta prevalencia de esta entidad<sup>3</sup>, definida como la persistencia del mal control de la presión arterial en pacientes tratados con al menos tres fármacos, siendo uno de ellos un diurético.

Estudios como este<sup>1</sup> o la reciente publicación del CARDIOTENS 2009<sup>4</sup> representan una buena oportunidad para conocer los datos relativos a una entidad no infrecuente. Aunque en ambos casos no se ha publicado dicha información, en MERICAP ese dato seguramente será menor del 12,5%, que es el porcentaje de pacientes con tres o más fármacos antihipertensivos y mal

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [josemivv@secardiologia.es](mailto:josemivv@secardiologia.es) (J.M. Vegas-Valle).

On-line el 1 de octubre de 2011

## BIBLIOGRAFÍA

- Jover A, Corbella E, Muñoz A, Millán J, Pintó X, Mangas A, et al. Prevalencia del síndrome metabólico y de sus componentes en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:579-86.
- Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444:881-7.
- Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2007;99:6B-14B.
- De la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009;30:2614-21.
- De la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García-Ruiz JM, Fernández-Cimadevilla OC, et al. Rendimiento de la glucohemoglobina y un modelo de riesgo para la detección de diabetes desconocida en pacientes coronarios. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:759-65.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: [10.1016/j.recesp.2011.03.010](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.03.010)

doi: [10.1016/j.recesp.2011.07.006](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.07.006)

control. Sería interesante conocer un dato aproximado y si de nuevo, como en el caso de HIPERFRE, la hipertensión refractaria se asocia a la presencia de obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico.

Rafael Vidal-Pérez<sup>a,\*</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup>,  
Ricardo Besada Gesto<sup>c</sup> y José Ramón González-Juanatey<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup>Sección de Coordinación Asistencial, SERGAS,

Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>c</sup>Centro de Salud de Rianxo, A Coruña, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [rafavidal@hotmail.com](mailto:rafavidal@hotmail.com) (R. Vidal-Pérez).

On-line el 22 de octubre de 2011

## BIBLIOGRAFÍA

- Llisterri JL, Barrios V, De la Sierra A, Bertomeu V, Escobar C, González Segura D. Control de la presión arterial en las mujeres hipertensas de 65 o más años de edad asistidas en atención primaria. Estudio MERICAP. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64:654-60.
- Otero FR, Grigorian LS, Lado ML, Lado AL, Turrado VT, Santos JA, et al. Asociación entre hipertensión refractaria y riesgo cardiometabólico. Estudio HIPERFRE. *Nefrología.* 2008;28:425-32.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008;117:510-26.
- Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, Bertomeu-González V, Cosín J, et al. Factores asociados a la falta de control de la hipertensión arterial en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64:587-93.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: [10.1016/j.recesp.2011.04.018](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.04.018)

doi: [10.1016/j.recesp.2011.08.010](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.08.010)



## 8.2 Anexo 2

Carro A, de la Hera JM. **Impaired glucose homeostasis and acute coronary syndrome.** Rev Esp Cardiol. 2010 ;63:373-4.



## Alteraciones de la homeostasia de la glucosa y síndrome coronario agudo

**Sra. Editora:**

Hemos leído con interés el artículo de Monteiro S et al<sup>1</sup> acerca de la utilidad pronóstica de la variación de la glucemia durante la hospitalización por síndrome coronario agudo (SCA). Los autores realizan un análisis retrospectivo de 1.210 pacientes, dividiendo la muestra en dos grupos (diabéticos y no diabéticos). El análisis de regresión logística indica que la mayor magnitud de la variación de la glucemia es un factor predictivo independiente para las variables posteriores al alta en los pacientes no diabéticos.

Sin embargo, se sabe que hasta un 50% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no han sido diagnosticados debido a que permanecen asintomáticos durante años. Los autores no aportan información acerca de la prevalencia de diabetes oculta o incidencia de diabetes en el subgrupo de pacientes sin diabetes conocida, en los que las implicaciones pronósticas de la magnitud de la variación de glucemia fueron más relevantes. Tampoco hacen referencia a otras anomalías del metabolismo de la glucosa, como «glucemia alterada en ayunas» (GAA) y «tolerancia disminuida a la glucosa» (TDG). Estudios previos demostraron que al realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) en pacientes con infarto agudo y sin diabetes diagnosticada, el 65% presentaba una regulación anormal de la glucosa (el 25%, diabetes no

diagnosticada; el 40%, GAA), una proporción superior que entre los controles sanos de edad y sexo similares, de los que el 65% tenía una regulación normal de la glucosa<sup>2,3</sup>. En el registro Euro Heart Survey, se identificó un 22% de diabetes no diagnosticada en pacientes ingresados por SCA al realizarse PTOG<sup>4</sup>. Estos datos indican que el total de DM2 entre los pacientes con SCA podría alcanzar un 45%. Así, casi un 20% de los pacientes no diabéticos del trabajo de Monteiro S et al podrían ser re-clasificados en diabéticos o sujetos con alteraciones de la homeostasia de la glucosa (GAA o TDG). Las implicaciones pronósticas de dichas alteraciones también han sido establecidas. La evidencia más convincente de la relación entre tolerancia anormal a la glucosa y riesgo de cardiopatía isquémica procede del estudio DECODE, en el que se realizó un análisis conjunto de datos procedentes de 10 estudios prospectivos europeos con más de 22.000 sujetos<sup>5</sup>. Las tasas de muerte por todas las causas, enfermedad cardiovascular (ECV) y cardiopatía isquémica fueron superiores en los pacientes diagnosticados mediante PTOG que en quienes no cumplían este criterio. La relación entre glucosa plasmática tras 2 h de sobrecarga y mortalidad fue lineal; no se observó dicha relación con la glucemia plasmática en ayunas. Sobre la base de estos estudios, la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes recomiendan la realización de PTOG en sujetos con ECV, con el objetivo de diagnosticar estadios iniciales de hiperglucemia y DM2 oculta (recomendación de clase I; nivel de evidencia B)<sup>6</sup>. Invitamos a los autores del trabajo a analizar el estado glucometabólico de los sujetos incluidos mediante PTOG, así como a estudiar la relación entre la magnitud en la variación de la glucemia y la respuesta a PTOG. De confirmarse una asociación entre ambos parámetros, la mayor magnitud de variación de la glucemia podría no sólo identificar a sujetos con mayor riesgo de eventos posteriores, sino también ayudar a establecer medidas agresivas de prevención en sujetos que desconocían su estado diabético; las personas con TDG podrían beneficiarse de cambios del estilo de vida o tratamiento farmacológico para reducir o retrasar la evolución de la diabetes<sup>7</sup>.

Amelia Carro y Jesús M. de la Hera  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Central de Asturias.  
Oviedo. Asturias. España.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência LA. Magnitud de la variación de la glucemia: ¿Un nuevo instrumento para la evaluación del riesgo en el síndrome coronario agudo? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1099-108.
2. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:2140-4.
3. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, Efendic S, Norhammar A, Silveira A, et al. Abnormal glucose tolerance-a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med*. 2004;256:288-97.
4. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J*. 2004;25:1880-90.
5. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:608-17.
6. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
7. Tuomilehto J, Lindstrom J. The major diabetes prevention trials. *Curr Diab Rep*. 2003;3:115-22.

### **8.3 Anexo 3**

Jiménez-Navarro MF, de la Hera-Galarza JM, Molina-Mora MJ, Hernández-Martín E.

**Oral glucose tolerance test and acute coronary syndrome.** Rev Esp Cardiol.

2010;63:374-5.



## Test de sobrecarga oral de glucosa y síndrome coronario agudo

### Sra. Editora:

Hemos leído con gran interés el artículo publicado en su revista sobre la importancia de la magnitud de la variación de la glucemia en la evaluación del riesgo en el síndrome coronario agudo (SCA)<sup>1</sup>. Aporta una variante más de glucometría a las ya propuestas por otros autores<sup>2</sup>, que nos puede ayudar a determinar el riesgo de nuestros pacientes.

Es indudable la relación entre diabetes mellitus y enfermedad coronaria; ésta es la principal causa de muerte de los pacientes diabéticos. La prevalencia de diabetes mellitus es creciente y será mayor debido al aumento de la esperanza de vida y la prevalencia de obesidad en nuestra población<sup>3</sup>. La tasa de pacientes atendidos en los servicios de cardiología con diabetes y enfermedad coronaria en el mundo real puede alcanzar hoy día el 50%.

Sin embargo, creemos que actualmente no está claro si la hiperglucemia de estrés en el SCA es un marcador o un factor de riesgo, esto es, si es mero espectador del SCA o si tiene un papel real en el daño miocárdico. En todo caso, lo que no está resuelto es si el tratamiento hipoglucemiante es beneficioso en este contexto<sup>4</sup>, y para ello hay estudios clínicos en marcha sobre este aspecto.

Como el tratamiento de la hiperglucemia de estrés no ha demostrado nada concluyente, creemos que el verdadero énfasis debe estar en la detección de estadios precoces de regulación anormal de la glucosa, fundamentalmente diabetes mellitus oculta (DMO). Esta última situación ya ha demostrado

impacto pronóstico en pacientes coronarios<sup>3</sup>, e iniciar tratamiento hipoglucemiante precoz parece mejorar los eventos en el seguimiento<sup>5</sup>. Además, podemos mejorar la prevención secundaria y adaptarla a los objetivos del paciente diabético y coronario (lipoproteínas de baja densidad, < 70 mg/dl y presión arterial < 130/80 mmHg). Por lo tanto, sería aconsejable realizar sobrecarga oral de glucosa (SOG) para diagnosticar DMO, aun reconociendo su variable reproducibilidad<sup>6</sup> y la escasa información añadida que aporta la DMO en situaciones especiales como el intervencionismo coronario<sup>7</sup>.

En resumen creemos que, aun siendo útil la glucometría en el SCA, debemos insistir en detectar DMO mediante SOG (indicación clase I, nivel de evidencia B, de las guías europeas)<sup>8</sup>, porque en este ámbito sí que podemos ayudar con eficacia demostrada a nuestros pacientes.

Artículo subvencionado en parte con una ayuda de investigación de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares RECAVA del Instituto de Salud Carlos III.

Manuel F. Jiménez-Navarro<sup>a</sup>,  
Jesús M. de la Hera-Galarza<sup>b</sup>, María J. Molina-Mora<sup>a</sup>  
y Ernesto Hernández-Martín<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Área del Corazón. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

<sup>b</sup>Área del Corazón. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

## BIBLIOGRAFÍA

- Monteiro S, Goncalves F, Monteiro P, Freitas M, Providencia LA. Magnitud de la variación de la glucemia: ¿un nuevo instrumento para la evaluación del riesgo en el síndrome coronario agudo? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1099-108.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*. 2008;117:1018-27.
- Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte, et al. Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2006;27:2969-74.
- Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al, for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.
- Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, Standl E, Rydén L, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J*. 2008;29:177-84.
- Jiménez-Navarro M, García-Pinilla JM, Garrido-Sánchez L, Alonso-Briales JH, Pérez-Cabeza A, Ortiz-García C, et al. Poor reproducibility of the oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes during percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2009 [Epub ahead of print].
- De la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30:2614-21.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer M, et al. Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.

## Respuesta

**Sra. Editora:**

En primer lugar, quisiéramos agradecer las dos interesantes cartas que su revista ha publicado sobre nuestro artículo<sup>1</sup>, en el que presentábamos datos sobre un nuevo parámetro para evaluar el control metabólico en los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA): la magnitud de la variación de la glucemia durante la hospitalización, que era un factor predictivo independiente para la morbilidad a largo plazo de los pacientes no diabéticos, pero no de los diabéticos.

La hiperglucemia en los individuos no diabéticos es, con mayor frecuencia, un indicador de la respuesta de estrés debida a una lesión más extensa del miocardio, y es necesario un mayor grado de estrés para alcanzar el estado hiperglucémico, debido a que su control metabólico suele ser normal; en cambio, una glucemia elevada tras un SCA en los diabéticos puede ser tan sólo un indicador indirecto que refleje un mal control de la glucemia, sin relación con la gravedad de la enfermedad miocárdica.

Sin embargo, un número importante de pacientes sin antecedentes de diabetes, que presentan hiperglucemia en situaciones de estrés, son en realidad diabéticos o tienen intolerancia a la glucosa y son el grupo de mayor riesgo<sup>2-4</sup>, puesto que la regulación anormal de la glucosa es muy frecuente en los pacientes con enfermedad coronaria, y se observó que los pacientes con diabetes mellitus conocida o de nuevo diagnóstico presentaban un riesgo especialmente elevado de muerte y otros episodios cardiovasculares.

Sin embargo, un estudio reciente<sup>5</sup> ha indicado que dos terceras partes de los pacientes con SCA que no tenían un diagnóstico previo de diabetes presentaron una tolerancia anormal a la glucosa en la prueba de tolerancia oral una semana después del SCA, con independencia de los valores de glucosa al ingreso, y la hiperglucemia al ingreso en los individuos no diabéticos no correspondía a una tolerancia anormal a la glucosa no diagnosticada anteriormente.

Siguiendo las recomendaciones de la European Society of Cardiology<sup>6</sup>, en nuestra unidad coro-



na, en los pacientes con SCA y sin antecedentes previos de diabetes, se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral al quinto día de hospitalización.

En una reciente evaluación de nuestros datos (con la inclusión de 843 pacientes), observamos (datos no publicados) que 246 pacientes (29,7%) tenían un diagnóstico previo de diabetes (diabetes tipo 2 en el 90,1%), pero tras la prueba de tolerancia oral, se observó que solamente 128 pacientes (15,2%) tenían metabolismo de la glucosa normal. Por lo que respecta a los 715 pacientes restantes (84,8%), 27 eran diabéticos tipo 1 (3,8%), 425 (59,4%) tenían diabetes tipo 2, 58 (8,1%) presentaban intolerancia a la glucosa posprandial y 205 (28,7%), intolerancia a la glucosa en ayunas.

Sobre la base de estos resultados, en una población similar de nuestra unidad coronaria, podemos plantear la hipótesis de que se podría haber redefinido como diabéticos a una elevada proporción de pacientes no diabéticos tras los resultados de la prueba de tolerancia oral.

De todos modos, la magnitud de la variación de la glucemia en nuestros datos diferenciaba claramente dos poblaciones de SCA en relación con su pronóstico: diabéticos (largo plazo) y no diabéticos (o corto plazo/prediabéticos; hasta un 78% de esta población de pacientes, según nuestros datos de prueba de tolerancia oral previos).

Si la magnitud de la variación de la glucemia fuera solamente un indicador indirecto de una diabetes no diagnosticada, su repercusión pronóstica debería ser similar en ambas poblaciones, dada la alta prevalencia de diabetes no diagnosticada y de prediabetes en la población en que no se conocía previamente la presencia de una diabetes.

Los datos disponibles sobre la hiperglucemia al ingreso y la magnitud de la variación de la glucemia parecen apuntar a respuestas diferentes al estrés del SCA en los diabéticos a largo plazo y los demás pacientes (sin diabetes conocida antes del SCA). ¿Hay

un «precondicionamiento metabólico» en los diabéticos a largo plazo?

Para poder responder adecuadamente a esta importante cuestión, deberemos reevaluar los datos de la prueba de tolerancia oral en los pacientes con SCA «no diabéticos», tal como se sugiere en las cartas. Estamos realizando nuevas valoraciones en nuestra población de SCA sin diabetes mediante pruebas de tolerancia oral tras el alta, y presentaremos a la comunidad científica estos resultados en cuanto dispongamos de ellos, con objeto de contribuir nuevamente a aclarar las complejas relaciones entre metabolismo, isquemia cardiaca y pronóstico.

Sílvia Monteiro, Pedro Monteiro, Mário Freitas  
y Luís A. Providência

Departamento de Cardiología. Hospital Universitario de Coimbra.  
Facultad de Medicina de Coimbra. Coimbra. Portugal.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência LA. [Magnitude of glycaemia variation: a new risk tool in acute coronary syndromes?]. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1099-108.
2. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons-Schäfers M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J.* 2004;25:1880-90.
3. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:2140-4.
4. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;25:1990-7.
5. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J.* 2006;27:2413-9.
6. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *Eur Heart J.* 2007;28:88-136.

