

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^{a,*}, José M. Vegas^b, Ernesto Hernández^b, Iñigo Lozano^a, José M. García-Ruiz^a, Oliva C. Fernández-Cimadevilla^a, Amelia Carro^a, Pablo Avanzas^a, Francisco Torres^a, Jeremías Bayón^a, Teresa Menéndez^c, Manuel Jiménez-Navarro^d y Elías Delgado^c

^aDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^bDepartamento de Cardiología, Hospital Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^cDepartamento de Endocrinología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^dDepartamento 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 glucos: 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

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

Abreviaturas

A_{1C}: 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 general¹ 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^{2,3} hasta su elevada prevalencia, no siempre bien diagnosticada, en pacientes con enfermedad coronaria^{4,5}.

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 coronaria⁶. El diagnóstico precoz de la DD sería útil, ya que los datos existentes indican que un inicio inmediato del tratamiento antidiabético mejora el pronóstico⁷.

Para intentar abordar este problema no resuelto, la Sociedad Europea de Cardiología y la *European Society for the Study of Diabetes* publicaron conjuntamente unas guías⁸ 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 técnica⁹ e incluso la diferente fiabilidad en función de diferentes escenarios clínicos^{10,11}.

En 2010, como consecuencia del uso generalizado de la glucohemoglobina (A_{1C}) estandarizada a través del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP)¹², la *American Diabetes Association* (ADA) aceptó finalmente un valor de A_{1C} $\geq 6,5\%$ como un criterio diagnóstico adicional para la diabetes¹³.

Hasta esta reciente inclusión de la A_{1C}, 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_{1C} 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)¹⁴. Los objetivos del presente estudio, mediante un nuevo análisis de la mencionada serie, son los siguientes: a) evaluar el valor añadido de la A_{1C} 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 anterioridad¹⁴. 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_{1C} (Adams A_{1C}; 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_{1C}, que se determinó inicialmente con el método japonés, se convirtió luego a unidades NGSP con el empleo de ecuaciones de conversión validadas¹⁵ 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.

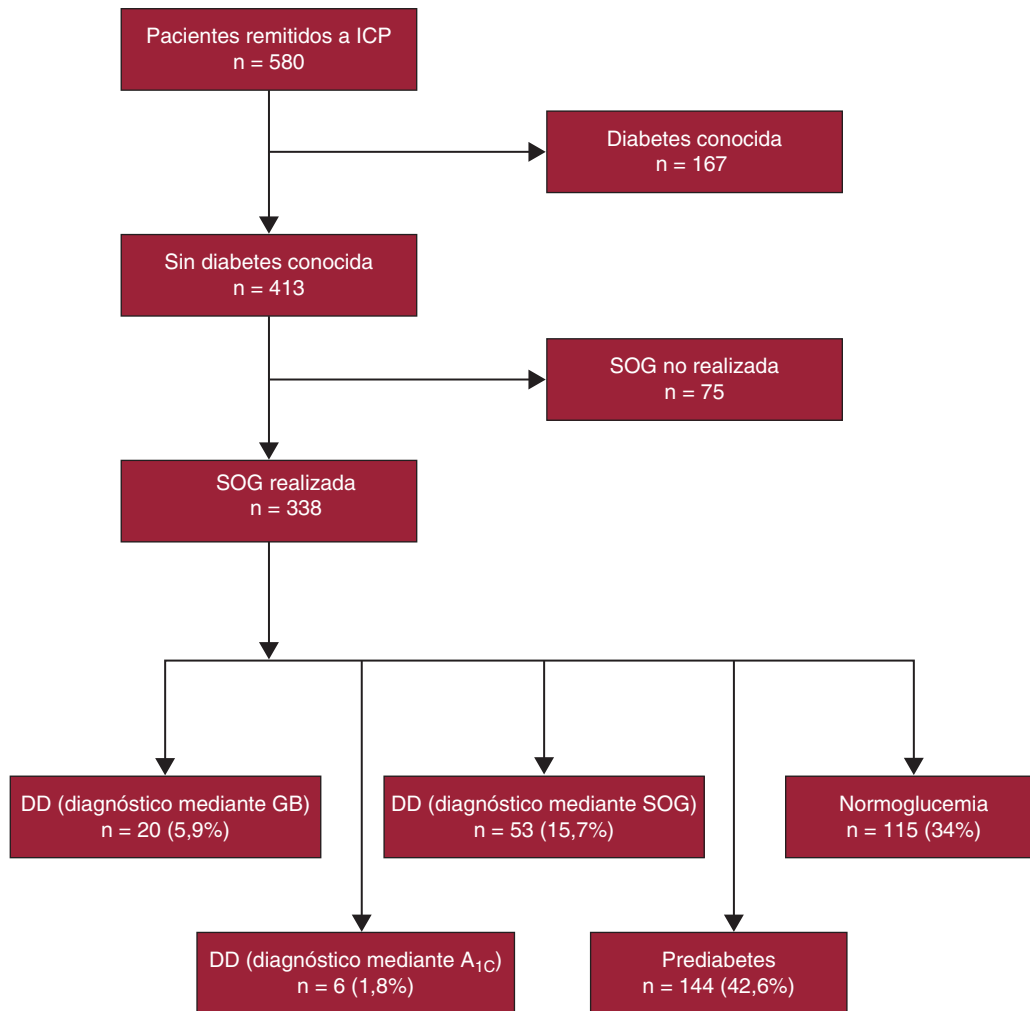


Figura 1. Distribución de la población remitida a un intervencionismo coronario percutáneo. A_{1C}: glucohemoglobina; DD: diabetes desconocida; GB: glucemia basal; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Se utilizaron los criterios de la ADA de 2010¹³ para la estratificación del estado glucometabólico; los pacientes se clasifican de la siguiente forma:

- Normogluceemia: 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_{1C} ≥ 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_{1C}, definida como GB < 126 y A_{1C} ≥ 6,5%.
- Diagnóstico de DD mediante SOG, definida como GB < 126, A_{1C} < 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_{1C} ≥ 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 χ^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 univariable 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 predecían 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 _{1C} (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_{1C} (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 _{1C} (NGSP) > 6,1%	0,009	5,8	1,5-21,7	6
FEVI < 45%	0,04	2,7	1,03-7	3

A_{1C} (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 ^a (0,62-0,76)
Modelo de la OMS (si GB > 110 mg/dl)	13,4	42	93	13	84	35	0,67 ^a (0,58-0,75)
Puntuación del modelo > 6	33,7	75	73	40	93	48	0,8 ^a (0,74-0,87)
Puntuación del modelo > 2	69,5	96	29	25	95	25	0,8 ^a (0,74-0,87)
Puntuación del modelo > 11	2,9	11	99	81	14	10	0,8 ^a (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.

^a p < 0,001.

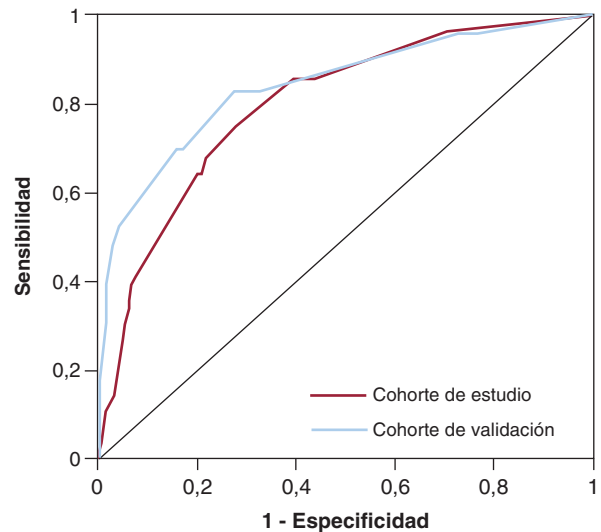


Figura 2. Curvas ROC de los modelos utilizados para determinar la puntuación de riesgo de diabetes desconocida en la cohorte de desarrollo de la puntuación (AUC = 0,8) y en la cohorte de validación (AUC = 0,84). Se observa que no hay diferencias en las curvas del comportamiento ROC para la cohorte de 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_{1C} 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_{1C} 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_{1C}, no identificaremos a la inmensa mayoría de los pacientes que han sido diagnosticados mediante la SOG. La adición de la A_{1C} 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 pacientes¹⁶ y, además, su valor pronóstico no está confirmado¹⁷. En cambio, y según las guías europeas⁸, 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 demostrada⁶, y hay datos que indican que si estos pacientes iniciaran un tratamiento antidiabético, podría observarse una diferencia de evolución a corto plazo⁷.

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 DD⁸. En este sentido, el trabajo de Tabak et al.¹⁸ 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%)¹⁹, mientras que en la población coronaria esta diferencia puede aumentar en 5 veces (el 5,3 frente al 26,9%)⁵. 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_{1C} 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_{1C} y GB); la edad avanzada aportaría información acerca de la mayor resistencia a la insulina existente en este grupo de edad¹⁸. 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 diagnóstico²⁰, mientras que una fracción de eyección ventricular izquierda baja correspondería a una mayor extensión de la enfermedad coronaria en esos pacientes¹⁴.

Si realizáramos la SOG únicamente a los pacientes con una puntuación > 6 (el 31% de la población total) y añadiríamos esto a la DD identificada mediante la GB y la A_{1C}, 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^{21,22}.

Limitaciones

La A_{1C} 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 clínica¹³ recomiendan la repetición de la SOG para la confirmación de la DD, en nuestro estudio, como en muchos otros^{4,5}, 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_{1C} 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_{1C} 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_{1c} 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 A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004;50:166-74.
 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.