

Episodios cardiovasculares asociados a las nuevas categorías diagnósticas de la diabetes mellitus propuestas por la Asociación Americana de Diabetes

J.M. Baena Díez, I. González Tejón, M. Pomares Sajkiewick, M. Rovira España, J.L. Martínez Martínez y J. Tomàs Pelegrina

Objetivo. Estudiar los episodios cardiovasculares asociados a las categorías diagnósticas de la diabetes propuestas por la Asociación Americana de Diabetes.

Diseño. Estudio descriptivo, transversal.

Emplazamiento. Área básica de salud urbana.

Participantes. Un total de 2.248 pacientes > 14 años, seleccionados por muestreo aleatorio simple del archivo de historias clínicas (HC).

Mediciones principales. Mediante revisión de la HC se clasificó a los pacientes en normoglucemia, intolerancia a la glucosa en ayuno (IGA) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se estudió si los pacientes presentaban los episodios cardiovasculares cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica. La probabilidad de presentar dichos episodios en los pacientes con IGA y DM2 respecto a los pacientes normoglucémicos se analizó mediante regresión logística, ajustando por edad, sexo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y tabaquismo.

Resultados. Se clasificó a 1.677 pacientes, de los que 1.237 fueron normoglucémicos, 175 pacientes presentaron IGA y 265 tenían DM2. Los pacientes con DM2 presentaron una probabilidad superior de tener al menos un episodio cardiovascular (OR, 2,7; IC del 95%, 1,7-4,4), cardiopatía isquémica (OR, 2,0; IC del 95%, 1,1-3,6), enfermedad cerebrovascular (OR, 3,0; IC del 95%, 1,4-6,6) y arteriopatía periférica (OR, 2,9; IC del 95%, 1,2-7,7). Los resultados no alcanzaron significación estadística en los pacientes con IGA, aunque tuvieron una mayor probabilidad de presentar algún episodio cardiovascular (OR, 1,1; IC del 95%, 0,6-2,1), cardiopatía isquémica (OR, 1,1; IC del 95%, 0,3-4,4), enfermedad cerebrovascular (OR, 1,5; IC del 95%, 0,5-4,1) y arteriopatía periférica (OR, 1,2; IC del 95%, 0,3-4,6).

Conclusiones. Los pacientes con DM2 tienen una probabilidad superior de presentar episodios cardiovasculares, fenómeno que no se evidencia en la IGA.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Intolerancia a la glucosa en ayuno. Episodios cardiovasculares. Cardiopatía isquémica. Enfermedad cerebrovascular.

CARDIOVASCULAR EVENTS LINKED TO THE NEW DIAGNOSTIC CATEGORIES OF DIABETES MELLITUS PROPOSED BY THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

Objective. To study the cardiovascular events linked to the new diagnostic categories of diabetes mellitus proposed by the American Diabetes Association.

Design. Descriptive cross-sectional study.

Setting. Urban health district.

Participants. 2248 patients > 14, selected by simple random sampling from the medical records archive.

Main measurements. Through the medical records review, patients were classified into those with normal glucaemia, those intolerant to glucose when fasting (IGF) and those with type-2 diabetes mellitus (DM2). Patients were studied for cardiovascular events, ischaemic cardiopathy, cerebrovascular disease and peripheral arteriopathy. The likelihood of such events in patients with IGF and DM2 was compared with normal-glucose patients through logistical regression, adjustment for age, gender, hypertension, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia and tobacco dependency.

Results. 1677 patients were classified: 1237 with normal glucaemia, 175 with IGF and 265 with DM2. The DM2 patients were more likely to have at least one cardiovascular event (OR, 2.7; 95% CI, 1.7-4.4), ischaemic cardiopathy (OR, 2.0; 95% CI, 1.1-3.6), cerebrovascular disease (OR, 3.0; 95% CI, 1.4-6.6) or peripheral arteriopathy (OR, 2.9; 95% CI, 1.2-7.7). Results reached no statistical significance in patients with IGF, though these were more likely to suffer a cardiovascular event (OR, 1.1; 95% CI, 0.6-2.1), ischaemic cardiopathy (OR, 1.1; 95% CI, 0.3-4.4), cerebrovascular disease (OR, 1.5; 95% CI, 0.5-4.1) or peripheral arteriopathy (OR, 1.2; 95% CI, 0.3-4.6).

Conclusions. Patients with DM2 are more likely to present cardiovascular events, a phenomenon not seen in the case of IGF.

Key-words: Diabetes mellitus. Intolerance to glucose when fasting. Cardiovascular events. Ischaemic cardiopathy. Cerebrovascular disease.

Área Básica de Salud Dr. Carles Ribas. Barcelona.

Correspondencia:
José Miguel Baena Díez.
C/ Sant Joan, 123, esc. 2, 2.º 4.ª.
08150 Parets del Vallès
(Barcelona).

Correo electrónico:
jbaenad@meditex.es

Manuscrito aceptado para su publicación el 12-XI-2001.

Introducción

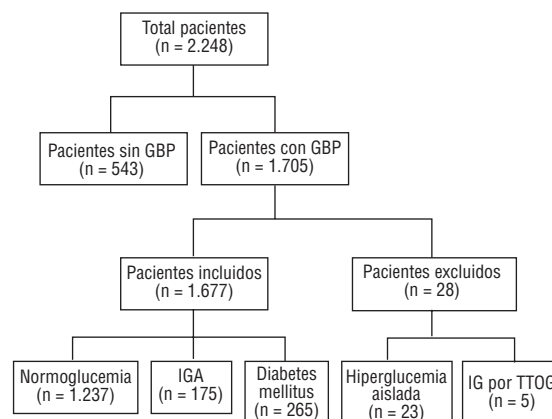
Las complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son responsables del exceso de mortalidad y de gran parte de la morbilidad asociada a dicha enfermedad¹. Puesto que dichas complicaciones se inician con glucemias < 7,8 mmol/l, el Comité de Expertos¹ de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) propuso en 1997 un cambio de los criterios diagnósticos respecto a los criterios anteriores de la OMS, propuesta aceptada posteriormente² con alguna matización por dicha organización. El principal cambio fue el descenso del punto de corte de 7,8 mmol/l a 7 mmol/l para diagnosticar la diabetes y la creación de una nueva categoría diagnóstica, denominada intolerancia a la glucosa en ayuno (IGA), definida por valores de glucemia basal entre 6,1 mmol/l y 6,9 mmol/l. No obstante, la OMS sigue manteniendo² la intolerancia a la glucosa (IG) como categoría diagnóstica, definida mediante el test de tolerancia oral a la glucosa. Los pacientes diagnosticados de DM2 con la antigua clasificación de la OMS tienen una mayor probabilidad de presentar episodios cardiovasculares (ECV) definidos¹. Asimismo, la DM2 es un factor de riesgo cardiovascular independiente para la mortalidad cardiovascular³. Los pacientes con (IG) también muestran una superior probabilidad de presentar ECV⁴. Además, la hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular independiente⁵, similar a la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia. La mayor parte de estos estudios⁵ se han realizado en países de alto riesgo coronario, preferentemente en varones, por lo que no conocemos bien su impacto en países de bajo riesgo coronario. La adopción de los criterios¹ de la ADA selecciona a una población ligeramente diferente en el caso de la DM2, más jóvenes y con una superior proporción de pacientes con obesidad⁶. Asimismo, la IGA guarda una concordancia⁶ muy baja con la IG, aunque la prevalencia de IGA e IG no difiere excesivamente⁶. No conocemos, por tanto, de manera suficiente la probabilidad de presentar ECV de las nuevas categorías diagnósticas propuestas por la ADA, aunque en un estudio previo de nuestro grupo de trabajo⁷ comunicamos el elevado riesgo cardiovascular, medido mediante el método de Framingham, de la IGA y la DM2. El presente trabajo tiene como objetivo estudiar los ECV (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) asociados a las nuevas categorías diagnósticas (IGA y DM2) propuestas por la ADA respecto a los pacientes con normoglucemia, ajustando el efecto por diversos factores de riesgo para dichos ECV.

Material y métodos

Diseño

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, en un centro de salud urbano, con un total de 35.277 historias clínicas (HC) en el momento de iniciarse el estudio y una cobertura prácticamente

Material y métodos Cuadro resumen



GBP: glucemia basal en plasma; IGA: intolerancia a la glucosa en ayuno; IG: intolerancia a la glucosa, y TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

Esquema general del estudio

Estudio descriptivo, transversal, de una muestra de historias clínicas, determinando la frecuencia de episodios cardiovasculares en función de la clasificación de los pacientes según los criterios de la American Diabetes Association.

total de la población, puesto que el número de HC es superior al de personas censadas (30.765).

Participantes

El tamaño muestral se calculó mediante el programa GRANMO, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en un contraste unilateral (puesto que los pacientes con diabetes mellitus presentan más ECV que los pacientes con glucemia normal), asumiendo una proporción de 0,07 de pacientes con algún ECV en el grupo de control (pacientes con normoglucemia) para detectar una diferencia de 0,06 respecto al los pacientes con diabetes mellitus y una relación entre los grupos de 4,7 (normoglucémicos) a 1 (diabetes mellitus), asumida en función de un trabajo previo⁷, añadiendo un 0,25 por pérdidas (pacientes sin glucemia).

Los pacientes se seleccionaron mediante muestreo aleatorio simple del archivo de HC, incluyéndose a los pacientes con edad ≥ 15 años. No se tuvieron en cuenta las glucemias realizadas en sangre capilar y se excluyó a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y a las pacientes con diabetes gestacional. También se excluyó a los pacientes con hiperglucemia aislada y con IG diagnosticada mediante test de tolerancia oral a la glucosa.

Recogida de datos

Mediante un protocolo estandarizado se recogieron, a través de la revisión de la HC, la edad en años, el sexo y los siguientes grupos de variables:

Categorías diagnósticas de la ADA. Sólo se tuvieron en cuenta las glucemias basales en plasma (GBP) durante los últimos 3 años, clasificándose¹ a los pacientes en: a) normoglucémicos (GBP normal, < 6,1 mmol/l o test de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas < 7,8 mmol/l); b) IGA (pacientes con GBP de 6,1-6,9 mmol/l, inclusivos), y c) DM2 (clínica típica más una glucemia al azar > 11,1 mmol/l, 2 GBP ≥ 7,0 mmol/l o test de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas ≥ 11,1 mmol/l).

Factores de riesgo cardiovascular. Se estudiaron los siguientes:

1. Tabaquismo, codificando esta variable como fumador, no fumador o ex fumador (más de 12 meses sin fumar), siempre que constase el consumo de tabaco en la HC durante los dos últimos años.
2. Hipertensión arterial, clasificando a los pacientes en hipertensos (3 determinaciones ≥ 140/90 mmHg en 3 visitas consecutivas) y no hipertensos. Sólo se tuvieron en cuenta las tomas de tensión arterial durante los últimos 4 años si el paciente tenía 15-40 años y durante los dos últimos años si tenía más de 40 años.
3. Hipercolesteremia e hipertrigliceridemia, codificada como variable dicotómica (sí/no), en función de un punto de corte ≥ 6,5 mmol/l en ambos casos (al menos 2 determinaciones válidas si constaban en la historia clínica durante los últimos 6 años).

Episodios cardiovasculares (ECV). Se estudió el número y tipo de ECV, considerando como tales a los siguientes:

1. Cardiopatía isquémica: diagnóstico de infarto agudo de miocardio o angina de pecho, demostrados mediante electrocardiograma, curva enzimática, gammagrafía o coronariografía.
2. Enfermedad cerebrovascular: diagnóstico clínico en informes hospitalarios de accidente isquémico transitorio (con TAC o RMN normal) o accidente cerebrovascular establecido confirmado por TAC o RMN.
3. Arteriopatía periférica de extremidades inferiores: diagnóstico clínico explícito en historia clínica o informes hospitalarios de claudicación intermitente, gangrena o úlceras isquémicas o arteriografía o eco-Doppler diagnósticas.

Análisis estadístico

Se realizó mediante el programa SPSS. Las medias se compararon mediante el test de la t de Student para datos independientes y el análisis de la variancia (ANOVA). Las proporciones, mediante la prueba de ji-cuadrado. La comparación de los individuos con DM2 y IGA en relación a los individuos con normoglucemia (categoría de referencia) respecto a las varia-

bles de estudio (probabilidad de tener algún evento cardiovascular, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) se realizó mediante el cálculo de la *odds ratio* (OR), ajustando el efecto mediante regresión logística por edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesteremia e hipertrigliceridemia. Se adoptó un nivel alfa de significación estadística de 0,05.

Resultados

Se estudiaron un total de 2.248 pacientes, con una edad media de 49,1 años (DE, 18,9). Un 53,5% era de sexo femenino. Un total de 1.705 pacientes (75,8%) tenían GBP registradas en la HC con los criterios descritos. Se clasificó, según los objetivos del estudio, a un total de 1.677 pacientes, de los cuales 1.237 eran normoglucémicos, 175 presentaban IGA y 265 estaban diagnosticados de DM2 (tabla 1). Estos pacientes presentaron diferencias significativas respecto a la edad (tabla 1). Se excluyó a 28 pacientes con hiperglucemia aislada (23 casos) o IG por test de tolerancia oral a la glucosa (5 casos). Los 543 casos sin GBP (24,2%) presentaron diferencias ($p < 0,001$) en edad y sexo respecto a aquellos con GBP registrada (edad media, 37,3 años frente a 52,8 años, y 54,3% frente a 44,2% de varones, respectivamente).

Se registraron un total de 224 ECV, de los cuales 201 (89,7%) se habían producido en los pacientes clasificados como normoglucemia, IGA o DM2. El número total y tipo de ECV de las categorías diagnósticas estudiadas se refleja en la tabla 2. La proporción de casos en que se determinó la presencia de los factores de riesgo cardiovascular fue del 97,1% (hipercolesteremia), 82,2% (hipertrigliceridemia), 90% (hipertensión arterial) y 80,3% (tabaquismo). Los pacientes con DM2 (tabla 2) tuvieron una superior probabilidad, después del ajuste, de haber presentado algún ECV respecto a los pacientes normoglucémicos, con una OR de 2,7 (IC del 95%, 1,7-4,4). Dicho efecto se mantuvo asimismo en cada uno de los ECV analizados (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica), con valores de $p < 0,05$ en todos los casos. En el caso de los pacientes con IGA la magnitud del efecto fue inferior y en ningún caso se alcanzó el nivel de significación estadística prefijado.

TABLA 1
Características de los pacientes con normoglucemia, IGA y diabetes mellitus (n = 1.677)

Variable	Normoglucemia (n = 1.237) (73,8%)	IGA (n = 175) (10,4%)	Diabetes mellitus (n = 265) (15,8%)	p
Edad media (DE)	48,8 (18,0)	62,6 (12,2)	65,8 (11,6)	< 0,001
Sexo (n.º y %)				0,054
Masculino	(526, 42,5)	84 (48)	132 (49,8)	
Femenino	(711, 57,5)	91 (52)	133 (50,2)	

IGA: intolerancia a la glucosa en ayuno, y DE: desviación estándar.

TABLA 2 Proporciones y odds ratio (OR) de las categorías diagnósticas respecto a los episodios cardiovasculares estudiados

	N (%)	OR bruta	OR ajustada	IC del 95%
Algún episodio cardiovascular				
Normoglucemia	88 (7,1)	1	1	
IGA	33 (18,9)	3,0	1,1	0,6-2,1
Diabetes mellitus	80 (30,2)	5,6	2,7	1,7-4,4
Cardiopatía isquémica				
Normoglucemia	49 (4,0)	1	1	
IGA	18 (10,3)	2,8	1,1	0,3-4,4
Diabetes mellitus	45 (17)	4,9	2,0	1,1-3,6
Enfermedad cerebrovascular				
Normoglucemia	28 (2,3)	1	1	
IGA	13 (7,4)	3,5	1,5	0,5-4,1
Diabetes mellitus	33 (12,5)	6,1	3,0	1,4-6,6
Arteriopatía periférica				
Normoglucemia	22 (1,8)	1	1	
IGA	7 (4,0)	2,3	1,2	0,3-4,6
Diabetes mellitus	21 (7,9)	4,7	2,9	1,2-7,7

IC del 95%: intervalo de confianza del 95% de la odds ratio (OR) ajustada; OR ajustada por edad, sexo, hipertensión arterial, hipercolesteremia, hipertrigliceridemia y tabaquismo, e IGA: intolerancia a la glucosa en ayuno.

Discusión

Los resultados del estudio parecen indicar que los pacientes con DM2 tienen una superior e independiente probabilidad de presentar ECV respecto a los pacientes normoglucémicos. Este superior riesgo tuvo una importante magnitud, con valores de OR ajustada ≥ 2 , tanto en lo que respecta al riesgo de presentar algún ECV como en el riesgo de tener ECV concretos. En los pacientes con IGA la magnitud del efecto fue inferior, sin alcanzar significación estadística. Por tanto, estos resultados avalarían la adopción de los nuevos criterios diagnósticos de la DM2 propuestos¹ por la ADA, al simplificarse el diagnóstico de la DM2 y ser la mortalidad cardiovascular la principal causa de muerte en dichos pacientes¹.

Los estudios descriptivos transversales como el presente pueden tener limitaciones, entre las que destacan los sesgos de selección (la selección mediante muestreo aleatorio y la amplia cobertura poblacional tienden a minimizar dicho sesgo) y los sesgos de información (para evitarlos se utilizaron criterios estrictos en la definición de las variables y en el período de tiempo en que la información se consideró válida). El principal problema suelen ser las no respuestas. Ya se ha comentado que los pacientes sin GBP eran diferentes en edad y sexo respecto a los que tenían GBP registrada. No obstante, el objetivo principal del estudio era comparar los ECV de las nuevas categorías diagnósticas y se realizó un ajuste por edad y sexo, por lo que no creemos que se hayan introducido sesgos importantes. También es

posible que otros factores de riesgo cardiovascular o los tratamientos farmacológicos, no analizados en el presente estudio, influyan sobre el riesgo de presentar ECV.

Recientemente, Tominaga et al⁸ han encontrado que la IG es un factor de riesgo para la mortalidad cardiovascular y los ECV respecto a los pacientes normoglucémicos, fenómeno no evidenciado con la IGA. Este último hecho coincide con el presente estudio. Debe de matizarse que la potencia estadística (1 - beta) en un contraste bilateral fue suficiente en el presente trabajo, con valores superiores al 85% en todas las variables de la tabla 2. Se confirma por tanto que la IG y la IGA no son categorías diagnósticas superponibles⁶, por lo menos en lo que respecta a la probabilidad de desarrollar ECV. Es posible que la IG suponga una fase más avanzada y con mayor riesgo cardiovascular que la IGA en las situaciones metabólicas que pueden preceder a la diabetes.

Aunque la superior prevalencia de factores de riesgo cardiovascular puede explicar el exceso de mortalidad y morbilidad de la diabetes, hay evidencias que confirman que la misma hiperglucemia (además de la insulinoresistencia) constituye un importante factor aterogénico tanto en la DM2 como en estados prediabéticos⁵. Otros factores implicados en el desarrollo de ECV son el sexo femenino en pacientes no diabéticos con hiperglucemia y la duración de la hiperglucemia^{9,10}, factor no analizado en el presente estudio y que podría explicar en parte el superior riesgo de los pacientes con DM2 (de mayor edad que los casos con IGA, tal y como se detalla en la tabla 1) respecto a los pacientes con IGA, si suponemos que han estado más tiempo expuestos a la hiperglucemia.

Lo conocido sobre el tema

- Los pacientes con diabetes mellitus con la antigua clasificación de la OMS tienen un elevado riesgo cardiovascular, pero no se conoce bien el riesgo al disminuir el punto de corte para su diagnóstico.
- La intolerancia a la glucosa (IG) definida por el test de tolerancia oral a la glucosa también presenta un elevado riesgo cardiovascular, sin conocerse tampoco con exactitud el riesgo de la nueva categoría diagnóstica que se ha propuesto para sustituir a la IG (glucemia basal) alterada.

Qué aporta este estudio

- Se confirma el elevado riesgo cardiovascular de la diabetes mellitus con los nuevos criterios diagnósticos.
- Esta hipótesis no se ha confirmado en los pacientes con glucemia basal alterada, por lo que es preciso realizar estudios prospectivos para confirmarla.

Los resultados del presente trabajo sugieren un superior riesgo de presentar ECV en los pacientes con DM2 con la nueva clasificación propuesta por la ADA, fenómeno que no se evidencia en la IGA, en una población con un bajo riesgo cardiovascular. No obstante, es necesario realizar estudios más efectivos, prospectivos y en países con diferentes riesgos cardiovasculares para confirmar dicha hipótesis, especialmente en el caso de la IGA.

Bibliografía

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97.
2. Alberti KGMM, 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 WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539-53.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
4. Wingard DL, Scheidt-Nave C, Barret-Connor EL, McPhillips JB. Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:1022-5.
5. Coutinho M, Wang Y, Gerstein HC, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
6. Deen H. Impact of new criteria for diabetes on pattern of disease. *Lancet* 1998;352:1000-1.
7. Baena Díez JM, Martínez Martínez JL, Álvarez Pérez B, Tomás Pelegrina J, Piñol Forcadell P, Raidó Quintana EM, et al. Riesgo cardiovascular asociado a las nuevas categorías diagnósticas de la diabetes mellitus propuestas por la Asociación Americana de Diabetes. *Aten Primaria* 2001;28:31-8.
8. Tominaga M, Igarashi K, Eguchi H, Kato T, Manaka H, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
9. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. *Diabetes Care* 1992;15:1141-55.
10. Wilson PW, Cupples LA, Kannel WB. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Am Heart J* 1991;121:586-90.