

## ORIGINAL

### Alteraciones del metabolismo glucídico en el estudio de control de factores de riesgo de Extremadura (estudio COFRE)

Nicolás Roberto Robles<sup>a,\*</sup>, Gonzalo Marcos<sup>b</sup>, Sergio Barroso<sup>a</sup>, Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero<sup>c</sup> y en representación de los investigadores participantes en el estudio COFRE♦

<sup>a</sup>Unidad de Hipertensión Arterial, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

<sup>b</sup>Sección de Cardiología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

<sup>c</sup>Unidad de Riesgo Vascular, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

Recibido el 15 de noviembre de 2009; aceptado el 25 de enero de 2010

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2010

#### PALABRAS CLAVE

Glucemia basal alterada;  
Diabetes mellitus;  
Hipertensión arterial;  
Dislipemia

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la frecuencia y el grado de control de las alteraciones de la glucemia en la población extremeña con riesgo cardiovascular. Se han estudiado, además, las diferencias entre la población con estos trastornos y los pacientes normoglucémicos dentro del estudio de control de los factores de riesgo cardiovascular en Extremadura (COFRE).

**Diseño y métodos:** Se ha recogido la presencia y control de factores de riesgo cardiovascular en una muestra de 1.022 pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular, vistos consecutivamente en consulta. Novecientos cincuenta y un pacientes fueron aceptados para el análisis. En todos los casos se registró la glucemia basal, y en los sujetos diabéticos, la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>).

**Resultados:** Trescientos veinte pacientes (33,6%) tenían diabetes mellitus (DM) conocida, y 84 más (8,8%) tenían una glucemia superior o igual a 126 mg/dl (12 con glucemia superior o igual a 200 mg/dl) sin diagnóstico previo de diabetes. Doscientos once pacientes (22,2%) presentaban glucemia basal alterada (GBA) y 336 (35,3%) presentaban glucemia normal (NG). Del grupo DM, solamente el 31,4% presentaba glucemia inferior a 126 mg/dl; sin embargo, un 46,8% mostraba una HbA<sub>1c</sub> inferior al 7%. Los pacientes con GBA tenían concentraciones de triglicéridos más elevadas que el grupo NG ( $137 \pm 65$  mg/dl frente a  $124 \pm 65$  mg/dl;  $p = 0,041$ ). También mostraban mayor presión de pulso, sin diferencias en la presión arterial diastólica ni en la frecuencia cardíaca. La presión arterial sistólica quedaba al borde de la significación (DM  $139,5 \pm 17$  frente a NG  $136,5 \pm 16,3$  mmHg;  $p = 0,056$ ). No había diferencias entre los pacientes con DM y aquellos con GBA.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nroblesp@senefro.org](mailto:nroblesp@senefro.org) (N.R. Robles).

♦El listado de investigadores participantes del estudio COFRE se muestra en el Anexo 1.

**Conclusiones:** La presencia de pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado fue muy elevada en la muestra analizada. Los pacientes con GBA presentaron mayor presión de pulso y mayores concentraciones de triglicéridos que aquellos con glucemia normal, pero no mostraron diferencias comparados con los enfermos diabéticos. El grado de control de la diabetes evaluado por la glucemia basal es bajo; sin embargo, la proporción de HbA<sub>1c</sub> muestra mayor número de pacientes controlados.

© 2009 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Impaired fasting glucose;  
Diabetes mellitus;  
Hypertension;  
Dyslipidemia

#### Glucose metabolism disorders in the risk factor control in Extremadura Study (COFRE Study)

##### Abstract

**Aims:** To assess the prevalence and control of glucose metabolism disorders in a population of Extremadura (Spain) with at least one cardiovascular risk factor and to compare the characteristics of these patients with those who were normoglycemic in the risk factor control in Extremadura (COFRE study).

**Patients and methods:** The prevalence and control of cardiovascular risk factors were recorded in a sample of 1,022 patients with at least one cardiovascular risk factor consecutively visiting a primary care office. Of these, 951 patients were included in the analysis. In all patients, fasting glycemia was recorded. Glycated hemoglobin was recorded in diabetic patients.

**Results:** A total of 320 patients (33.6%) were previously known to be diabetic (DM) and 84 (8.8%) had glycemia  $\geq 126$  mg/dL without a previous diagnosis of diabetes (12 with glycemia above 200 mg/dL). Impaired fasting glycemia (IFG) was found in 211 (22.2%) and normoglycemia (NG) in 336 (35.3%). Within the DM group, glycemia  $< 126$  mg/dL was found in only 31.4% but glycated hemoglobin lower than 7% was found in 46.8%. Triglyceride concentrations were higher in the IFG group than in the NG group ( $137 \pm 65$  mg/dL vs  $124 \pm 65$  mg/dL,  $p = 0.041$ ). Pulse pressure was also higher, but no differences were found in diastolic blood pressure (DBP) or heart rate. Differences in systolic blood pressure (SBP) were at the limit of significance (DM  $139.5 \pm 17$  vs NG  $136.5 \pm 16$  mmHg;  $p = 0.056$ ). No significant differences were found in any of these parameters between the DM and IFG groups.

**Conclusions:** The prevalence of glucose metabolism disorders was very high in the recruited sample. Patients with IFG showed higher pulse pressure and triglyceride concentrations than those with NG but there were no differences in comparison with DM patients. Diabetic control was poor when assessed by fasting glycemia but glycated hemoglobin showed better control.

© 2009 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los datos epidemiológicos muestran importantes diferencias geográficas en la mortalidad cardiovascular en España, presentándose las tasas más elevadas en las regiones peninsulares del sur y levante, así como en Canarias. Asumiendo que una parte importante de éstas se deben a factores ambientales, estas diferencias geográficas sugieren un importante potencial de prevención de las enfermedades cardiovasculares en España, que incluso puede alcanzar el 50%. Dentro del conjunto nacional, la región extremeña se encuentra entre las regiones con mayores tasas de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular<sup>1</sup>, presentando también una elevada incidencia de nefropatía diabética<sup>2,3</sup> y de microalbuminuria<sup>4</sup>, enfermedades todas ellas ligadas al grado de control de los factores de riesgo cardiovascular y, particularmente, a la presión arterial elevada. Pese a ello, los datos publicados sobre el grado de control de estos factores de riesgo en Extremadura son muy escasos<sup>5,6</sup>.

Se ha comprobado que tanto la diabetes mellitus (DM) como la intolerancia a la glucosa (ITG) suponen un aumento de riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular<sup>7</sup>. Sin embargo, el diagnóstico de ITG precisa realizar en dos ocasiones (para evitar falsos positivos) una sobrecarga oral de glucosa, por lo que es una entidad poco diagnosticada<sup>8</sup>. La American Diabetes Association (ADA) propuso, por ello, en 1997<sup>9</sup> una nueva categoría denominada glucemia basal alterada (GBA). La GBA se define mediante glucemia en ayunas y es, por tanto, más fácil de detectar y diagnosticar. Aunque la prevalencia de la GBA y la ITG son similares, son categorías distintas desde el punto de vista clínico y epidemiológico<sup>10</sup>. De hecho, la Organización Mundial de la Salud aceptó los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la ADA, pero siguió manteniendo la intolerancia a los carbohidratos como categoría diagnóstica<sup>11</sup>.

El estudio COFRE ha investigado el grado de control de los diversos factores clásicos de riesgo cardiovascular en Extremadura, tal como lo indica el desarrollo de su sigla. En este

artículo se intenta valorar la frecuencia de los trastornos del metabolismo hidrocarbonado y las características propias de los pacientes pertenecientes a cada uno de estos grupos.

## Diseño y métodos

El estudio incluyó pacientes mayores de 18 años y de ambos性es que presentaran al menos un factor de riesgo cardiovascular previamente conocido, pertenecientes a los cupos de los médicos participantes en el estudio, los cuales pertenecían a las áreas de salud de Badajoz, Mérida, Don Benito-Villanueva de la Serena y Llerena-Zafra (todas las áreas de salud en la provincia de Badajoz), Cáceres y Plasencia (en la provincia de Cáceres); esto corresponde a algo más del 80% de la población de la región. En total participaron 50 médicos que aceptaron voluntariamente tomar parte en el estudio, pertenecientes a 21 centros de salud. Para el diagnóstico de hipertensión se utilizaron los criterios de la Sociedad Española de Hipertensión de 2005<sup>12</sup>, para la DM se utilizaron los criterios de la ADA de 2000<sup>13</sup> y para la dislipemia se utilizaron las indicaciones del NCEP-ATP III<sup>14</sup>. Los pacientes podían estar recibiendo cualquier clase de tratamiento hipotensor, antidiabético, hipolipemiante o de cualquier otro tipo.

Se ha recogido la presencia y control de los factores de riesgo cardiovascular en una muestra de 1.022 pacientes visitados consecutivamente en consulta, que presentaban al menos uno de los factores de riesgo cardiovascular definidos por la Guía de Manejo de la Hipertensión de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología de 2007<sup>15</sup>. Se realizó estudio bioquímico en todos los pacientes (glucemia, hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>], creatinina, colesterol y fracciones, triglicéridos y ácido úrico, entre otros parámetros) en sus respectivos laboratorios de referencia en cada área de salud. También se registraron edad, sexo, peso, talla, perímetro de cintura, índice de masa corporal y el tratamiento que estaban realizando. La presión arterial se midió dos veces en consulta a primera hora de la mañana y se hizo la media de las dos mediciones con el aparato de medición de que disponía el médico participante. La presión de pulso (PP) se calculó como la diferencia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD). La muestra final incluyó 951 pacientes una vez realizada la depuración de los datos obtenidos excluyendo, entre otras cosas, casos en los que faltaban datos, concentraciones fuera de rango posible y violaciones de los criterios de inclusión. Para la comparación, los pacientes se dividieron en tres grupos según fueran diabéticos (solamente se incluyeron aquellos con diagnóstico previo de DM), fueran normoglucémicos (NG) o pertenecieran a la categoría de GBA. Se solicitó consentimiento informado en todos los pacientes y los datos se manejaron siguiendo las normas establecidas por la Ley de Protección de Datos.

Las variables continuas se expresaron como media (desviación estándar). Las variables de frecuencia fueron comparadas mediante la prueba exacta de Fisher y la prueba de Chi cuadrado. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes después de comprobar la normalidad de la distribución usando la prueba de Kolmogorov-Lilliefors. El estudio estadístico de los datos se realizó utilizando el programa informático SPSS 13.0.

## Resultados

La frecuencia de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular ha sido recogida en la tabla 1. La obesidad abdominal y la hipertensión arterial eran más frecuentes en mujeres, mientras que el tabaquismo lo era en varones.

De la muestra total, 320 pacientes (33,6%) habían sido diagnosticados previamente de DM. Doce más presentaban glucemia basal superior a 200 mg/dl y, por tanto, podían ser considerados como diabéticos; esto representaría un porcentaje total del 34,9%. Aun había 72 sujetos más que presentaban una glucemia superior o igual a 126 mg/dl sin haber sido diagnosticados previamente de diabetes; de ellos, en 53 pacientes se había medido HbA<sub>1c</sub> y el 19,9% presentaba un porcentaje superior al 7%. Aquellos que no tenían HbA<sub>1c</sub> elevada o carecían de esta determinación no han sido incluidos en ninguno de los grupos. En total podríamos considerar que el porcentaje de diabéticos de la muestra (sumando diabéticos conocidos, pacientes con glucemia superior a 200 mg/dl y/o con HbA<sub>1c</sub> superior al 7%) era al menos de un 36,0%. Doscientos once pacientes (22,2%) presentaban GBA. El resto eran pacientes NG (35,2%). La distribución de la muestra por categorías se muestra en la figura 1. La edad, sexo, características antropométricas y

Tabla 1 Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en función del sexo

Factor de riesgo	Hombres	Mujeres	Global
Hipertensión arterial	67,8	79,3*	78,0
Dislipemia	60,3	60,5	60,4
Edad <sup>a</sup>	62,1	44,1**	52,5
Tabaquismo	32,1	6,5**	18,6
Obesidad abdominal	51,6	57,8***	54,8
Glucemia basal alterada	25,2	23,3	24,4
Diabetes mellitus	35,4	36,9	36,0

Valores en %.

\*p=0,001 entre sexos.

\*\*p<0,001 entre sexos.

\*\*\*p=0,022 entre sexos.

<sup>a</sup>55 años o más si es varón, 65 años o más si es mujer.

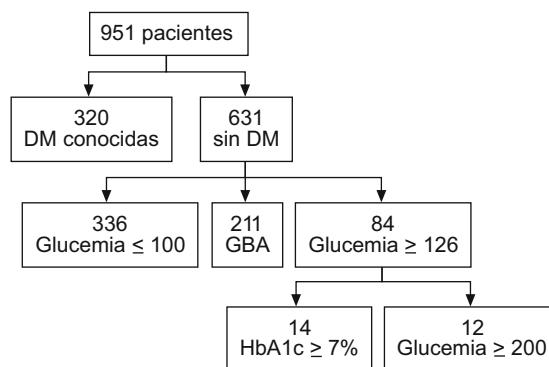


Figura 1 Distribución de los pacientes seleccionados por cada grupo diagnóstico.  
DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

resultados de la exploración de cada grupo se hallan reflejados en la tabla 2. Los resultados de las pruebas bioquímicas se muestran en la tabla 3.

En cuanto al grado de control de los pacientes diabéticos conocidos, solamente el 31,4% presentaba glucemia en ayunas inferior a 126 mg/dl; el 36,3% presentaba entre 126–160 mg/dl; el 20,1% presentaba entre 126–199 mg/dl y un 12,2% presentaba más de 200 mg/dl. La HbA<sub>1c</sub>, como referencia de la adecuada respuesta al tratamiento, mostraba un mejor grado de control de los enfermos diabéticos (el 59,6% tenía una HbA<sub>1c</sub> inferior al 7%) y un 12,8% mostraba una HbA<sub>1c</sub> inferior al 5,5%. En el grupo de enfermos mal controlados, el 18,4% tenía un porcentaje de HbA<sub>1c</sub> superior al 8%.

Los pacientes con GBA presentaban concentraciones similares de colesterol y sus fracciones, al ser comparados con aquéllos con NG, pero las concentraciones plasmáticas de triglicéridos eran mayores ( $137 \pm 65$  mg/dl frente a  $124 \pm 65$  mg/dl;  $p = 0,041$ ). También mostraban mayores niveles de PP, pero no había diferencias en la PAD ni en la frecuencia cardíaca (fig. 2). Las diferencias en la PAS quedaban al borde de la significación estadística

(GBA:  $139,9 \pm 17$  mmHg frente a NG:  $136,6 \pm 14,1$  mmHg;  $p = 0,056$ ). No se detectaron diferencias en el peso, el perímetro de la cintura o la edad; tampoco se encontraron diferencias por sexo entre los pacientes NG y aquellos que presentaban GBA (tabla 2).

En cuanto a los pacientes diabéticos, no mostraban mayor peso o índice de masa corporal que los pacientes con GBA pero sí mayor perímetro de cintura ( $p=0,039$ ); la media de edad era mayor (DM:  $66,0 \pm 10,9$  años frente a GBA:  $62,1 \pm 12,3$  años;  $p = 0,004$ ). Tampoco había diferencias en los valores de PAS, PAD, frecuencia cardíaca o PP, que no eran superiores en los pacientes DM frente a los pacientes con GBA, pero sí frente a los pacientes NG (salvo la PAD). Las concentraciones de colesterol total y de las fracciones unidas a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y a lipoproteínas de baja densidad eran significativamente más bajas en los enfermos diabéticos —incluyendo los tratados y los no tratados con estatinas— comparados con los otros dos grupos, mientras que las concentraciones séricas de triglicéridos estaban más elevadas. No hubo diferencias en las otras variables bioquímicas estudiadas.

Tabla 2 Características antropométricas

	Normal	GBA	DM	Unidades
Edad	$60,8 \pm 12,4$	$62,1 \pm 12,3^*$	$66,0 \pm 10,9^{**}$	años
Sexo	44,5/55,5	48,4/51,6	47,1/52,9	♂ / ♀%
Peso	$78,7 \pm 15,1$	$79,9 \pm 14,0$	$80,8 \pm 14,6$	kg
Cintura	$99,5 \pm 15,1$	$101,2 \pm 12,1$	$103,9 \pm 13,6$	cm
IMC	$30,3 \pm 12,5$	$30,7 \pm 6,0$	$31,4 \pm 5,0$	$kg/m^2$
PAS	$136,5 \pm 16,3$	$139,5 \pm 16,9$	$141,1 \pm 18,1^{***}$	mmHg
PAD	$80,9 \pm 10,7$	$81,3 \pm 10,3^{****}$	$81,4 \pm 10,4^{**}$	mmHg
FC	$72,4 \pm 8,6$	$73,6 \pm 8,9^{****}$	$74,6 \pm 8,6^{***}$	lpm
PP	$55,6 \pm 13,1$	$57,9 \pm 13,8^{***}$	$59,7 \pm 15,5^{**}$	mmHg

DM: diabetes mellitus; FC: frecuencia cardíaca; GBA: glucemia basal alterada; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PP: presión de pulso.

\* $p=0,004$  frente a DM.

\*\* $p < 0,01$  frente a normal.

\*\*\* $p < 0,05$  frente a normal.

\*\*\*\* $p < 0,05$  frente a diabéticos.

Tabla 3 Resultados bioquímicos

	NG	GBA	DM	Unidades
Glucemia	$89,3 \pm 8,5$	$108,7 \pm 6,8$	$149,4 \pm 46,4$	mg/dl
Colesterol	$215,5 \pm 37,6$	$215,3 \pm 44,1$	$205,8 \pm 41,1^*$	mg/dl
cLDL	$133,8 \pm 38,0$	$132,7 \pm 42,1$	$124,7 \pm 38,2^*$	mg/dl
cHDL	$58,8 \pm 27,0$	$56,0 \pm 25,8$	$51,0 \pm 18,3^*$	mg/dl
Triglicéridos	$115,2 \pm 62,7$	$131,8 \pm 68,6^{**}$	$149,5 \pm 85,5^{**}$	mg/dl
Creatinina	$0,99 \pm 0,34$	$0,96 \pm 0,20$	$0,98 \pm 0,28$	mg/dl
Urato	$5,67 \pm 1,75$	$5,83 \pm 1,64$	$5,81 \pm 1,46$	mg/dl
GOT	$25,9 \pm 13,4$	$24,6 \pm 13,0$	$26,5 \pm 12,4$	UI/l
GPT	$26,2 \pm 15,3$	$29,8 \pm 21,3$	$30,7 \pm 15,2$	UI/l

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; GOT: transaminasa glutamicooxalacética; GPT: transaminasa glutamicopirúvica; NG: normoglucemias.

\* $p < 0,05$  frente a normoglucemias y GBA.

\*\* $p < 0,01$  frente a normoglucémicos.

Sin embargo, cuando se comparaban los pacientes que no estuvieran recibiendo estatinas, no se detectaban diferencias entre pacientes con DM y pacientes con GBA, pero sí entre los enfermos de DM (que mostraban concentraciones de cHDL más bajos y triglyceridemias más elevadas) que los NG. Los pacientes con GBA tenían también triglyceridemias significativamente elevadas respecto al grupo NG, pero la concentración de cHDL volvía a quedar al límite de la significación estadística ( $p=0,052$ ) (tabla 4).

## Discusión

Los datos obtenidos en el estudio COFRE muestran una elevadísima frecuencia de DM en pacientes seleccionados por la presencia de un factor de riesgo cardiovascular. La frecuencia de la categoría llamada GBA es también muy elevada. Estos enfermos, además, muestran alteraciones de la presión arterial y de los triglicéridos plasmáticos más cercanos a los enfermos diabéticos que a los NG. Es importante destacar la elevación de la PAS en el grupo con

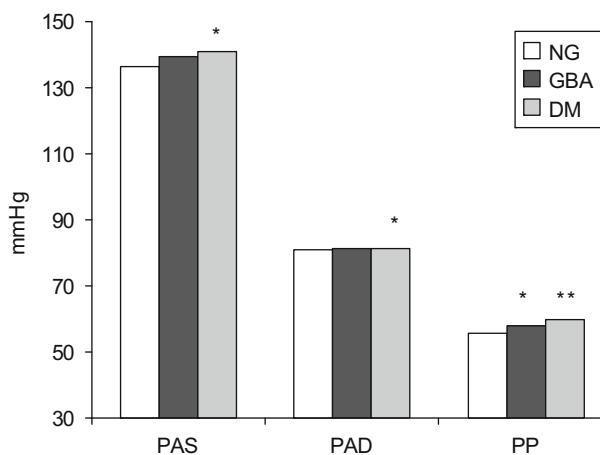


Figura 2 Diferencias en las cifras de presión arterial por grupos diagnósticos.

DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; NG: normoglucémicos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PP: presión de pulso.

\* $p<0,05$  frente a normoglucémicos.

\*\* $p<0,01$  frente a normoglucémicos.

GBA a pesar de que su edad era similar a la de los NG, puesto que la diferencia de edad podría explicar la diferencia en el caso de los diabéticos y no el trastorno del metabolismo glucídico<sup>16</sup>.

La elevada frecuencia de trastornos del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes hipertensos ha sido ya comprobada en otros estudios realizados dentro de España. El estudio AVANT, realizado en unidades de hipertensión hospitalarias, encontró un 68,5% de pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado; de estos pacientes, casi el 33% presentaba GBA<sup>17</sup>. En el estudio PREVENCAT, realizado en consultas de Atención Primaria, el porcentaje de pacientes hipertensos (sin DM) con glucemia en ayunas superior a 110 mg/dl era superior al 28%, un porcentaje también muy cercano al hallado en este estudio<sup>18</sup>. Por tanto, podemos considerar que el resultado, a pesar de la elevada frecuencia que señala, se ajusta a los resultados previamente publicados en nuestro país.

Una fuente de error posible en nuestros datos es el hecho de que no se realizara la prueba de sobrecarga oral de glucosa para confirmar la categoría de cada paciente. Puesto que se trataba de un estudio poblacional muy amplio, no ha sido posible realizar esta prueba en todos los pacientes susceptibles de ello, a pesar de la recomendación al respecto de las guías europeas sobre manejo de la hipertensión arterial<sup>19</sup>. A este respecto vale la pena señalar que el estudio AVANT, en el que sí se realizó la prueba de sobrecarga oral de glucosa, halló intolerancia hidrocarbonada en aproximadamente dos tercios de los pacientes con GBA y fue normal completamente en otro tercio; los pacientes con curva diagnóstica de DM fueron escasos<sup>15</sup>. Por otra parte, el estudio Danish Inter99, que incluyó a 6.265 individuos de entre 30–60 años sin diagnóstico previo de diabetes (descartado por una prueba de sobrecarga oral a la glucosa), mostró que el 60% de los pacientes con ITG presentaban valores de glucemia en ayunas alterada, según los nuevos criterios. Sin embargo, solo el 18% de los pacientes con GBA tiene en la sobrecarga oral de glucosa una ITG<sup>20</sup>.

La detección de GBA conlleva dos riesgos asociados. Uno de ellos es la progresión a DM, que podría afectar a un 5% de los pacientes cada año<sup>21</sup>. El otro es el posible mayor riesgo cardiovascular asociado a la alteración de la glucemia. Se ha comprobado que la GBA se asocia a la presencia de disfunción endotelial, una de las alteraciones primarias

Tabla 4 Comparación entre pacientes sin tratamiento hipolipemiantes

	Normal	GBA	DM	Unidades
n	191	106	140	
Colesterol	$211,4 \pm 33,0$	$209,2 \pm 38,0$	$204,7 \pm 33,7$	mg/dl
cLDL	$131,0 \pm 34,3$	$130,3 \pm 36,3$	$125,5 \pm 32,5$	mg/dl
cHDL	$58,2 \pm 26,4$	$52,2 \pm 22,1$	$51,2 \pm 15,5^*$	mg/dl
Triglicéridos	$114,2 \pm 66,9$	$137,0 \pm 78,0^{**}$	$137,5 \pm 69,5^{**}$	mg/dl

Las diferencias no son significativas entre GBA y DM.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada.

\* $p=0,044$  frente a normoglucémicos.

\*\* $p<0,01$  frente a normoglucémicos.

del proceso arteriosclerótico<sup>22</sup>. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, la correlación entre GBA y un posible aumento del riesgo cardiovascular es controvertida. No se logró demostrar esto en el estudio DECODE ni en el estudio ARIC<sup>23,24</sup>. Sin embargo, en el estudio DECODE esta asociación aparecía cuando se seleccionaba a los pacientes con glucemia basal superior a 110 mg/dl<sup>25</sup>. Es más, análisis realizados en pacientes con enfermedad coronaria han demostrado que la categoría de GBA se asocia con un aumento del riesgo de morbilidad de origen cardiovascular<sup>26,27</sup>. Nuestros resultados apoyan la idea de que la GBA se asocia a alteraciones de otros factores de riesgo cardiovascular y puede asociarse a una mayor morbilidad de este origen. Ésta sería tanto más probable cuanto más intenso fuera el trastorno, así como cuando existieran otros factores de riesgo asociados en el mismo paciente.

La elevada frecuencia de DM en la muestra, muy superior a la descrita en la población general en Extremadura<sup>28</sup>, es atribuible al criterio de diagnóstico sobre la base de que existiera al menos un factor de riesgo cardiovascular en cada sujeto reclutado. Más interesante es la proporción de enfermos diabéticos que no habían sido previamente diagnosticados. Sin embargo, este dato es similar al ofrecido por el estudio AVANT, en el que se detectó un 11,6% de casos de DM que no eran conocidos anteriormente. La relación entre el tratamiento antihipertensivo y la aparición de DM «de novo» es un tema de actualidad. El conocimiento de que varios fármacos antihipertensivos pueden tener efectos metabólicos indeseables ha estimulado la investigación sobre la incidencia de diabetes de nueva aparición en los ensayos del tratamiento antihipertensivo<sup>29</sup>. Casi todos los ensayos del tratamiento antihipertensivo en los que se ha utilizado la diabetes de nueva aparición como variable de valoración han mostrado una incidencia significativamente superior en los pacientes tratados con diuréticos y/o bloqueadores  $\beta$  en comparación con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina o los antagonistas del calcio<sup>30-32</sup>. Recientemente, se ha demostrado que los antagonistas de los receptores de la angiotensina<sup>33</sup> y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina<sup>34</sup> se asocian a la diabetes de nueva aparición significativamente menos que los antagonistas del calcio. Resulta difícil establecer si los fármacos bloqueantes del eje renina-angiotensina son antidiabéticos o simplemente carecen de una acción diabetógena que poseerían en mayor o menor grado otras clases de fármacos. Así, en algunos ensayos clínicos frente a placebo también se ha detectado un aumento de incidencia de DM «de novo» en el grupo de intervención terapéutica<sup>35,36</sup>.

Se ha sugerido que la diabetes de nueva aparición relacionada con el tratamiento puede no tener el mismo efecto pronóstico adverso que tiene la diabetes aparecida «espontáneamente». Esta afirmación se basa en la observación de que, en los ensayos controlados, los pacientes que han presentado diabetes no han tenido más morbilidad que los pacientes sin diabetes de nueva aparición<sup>24</sup>. Sin embargo, se sabe que las complicaciones cardiovasculares aparecen tras el inicio de la diabetes después de transcurrido largo tiempo (más de 10 años), mayor que el utilizable en los ensayos controlados y aleatorizados. En estudios observacionales a más largo plazo (16-30 años) se ha

observado una incidencia de complicaciones cardiovasculares significativamente mayor en los pacientes que han presentado diabetes durante el tratamiento antihipertensivo predominantemente con diuréticos y/o bloqueadores  $\beta$ <sup>37</sup> con la notable excepción del seguimiento de 14 años del ensayo SHEP<sup>38</sup>. En este sentido, las similitudes entre pacientes con GBA y diabéticos en cuanto a incremento de la PP, conocido predictor de riesgo cardiovascular<sup>39</sup>, apoyan una interpretación poco benigna de los trastornos del metabolismo hidrocarbonado, estén inducidos o no por el tratamiento hipotensor.

En un principio puede llamar la atención la menor elevación del colesterol y sus fracciones en los pacientes con DM. Sin embargo, los datos referidos al control de la dislipemia en pacientes diabéticos en el estudio COFRE han sido ya publicados<sup>40</sup>. Aunque muestran menores concentraciones de colesterol que otros grupos, persisten en Extremadura un bajo grado de control de los niveles de colesterol total y la fracción de lipoproteínas de baja densidad en los pacientes diabéticos. Los bajos niveles de colesterol HDL y la mayor frecuencia de hipertrigliceridemia son problemas específicos de los pacientes diabéticos detectados también en el estudio. A pesar de todo, el uso observado de estatinas es elevado, puesto que las estaba tomando casi la mitad de la muestra, pero los resultados de su uso no parecen corresponder a los objetivos deseados. En este sentido hay que señalar que las dosis de estatinas utilizadas eran bajas, aunque el uso de estos fármacos fuera más frecuente que en la población de bajo riesgo<sup>6</sup>. La comparación de los resultados de los enfermos que no recibían tratamiento con estatinas confirma la influencia de éstas en los resultados observados en la muestra global.

Como conclusiones debemos señalar una elevada frecuencia de trastornos del metabolismo hidrocarbonado en la población estudiada (pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular conocido) destacando la elevada presencia de DM. Los pacientes con GBA mostraban una elevación de la PP similar a los pacientes con DM ya establecida, así como similares trastornos lipídicos. Este grupo de pacientes merece, por tanto, un especial cuidado desde el punto de vista de la prevención del daño orgánico de origen arteriosclerótico.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo 1. Participantes

Javier Alonso  
 Enrique Angulo  
 Antonio Artero  
 Álvaro Blanco  
 Macarena Candela  
 Manuel Carpi  
 José Luis Cidra  
 Manuel Espigares  
 José Espinosa  
 Enrique Fernández Cañada  
 Manuel Fernández Chavero  
 José María Fernández Toro

Antonio Floriano  
 Francisca Galindo  
 Rafael García Pérez  
 Montserrat Gil Pérez  
 Agapito Gómez Villa  
 Ángel Miguel González Vicente  
 Manuel Granado  
 Dimas Igual  
 José Luis Jiménez Pérez  
 Francisco Javier Laso  
 Bartolomé Leal  
 Tirso Leal Carbajo  
 Francisco Lillo  
 Antonio López Castro  
 Leóncio Lorenzo  
 Cándido Martín Gil  
 Tristán Martín  
 Luisa Martín de Prado  
 Carmen Matilla  
 Cándido Mena  
 María Jesús Muñoz  
 José Nieto  
 Luisa Ortiz Macías  
 Juan Enrique Peña  
 Francisco Pérez Gallego  
 Antonio Jesús Pimienta  
 Alonso del Pino  
 José Polo  
 Luis Prieto  
 Francisca Quirós  
 Evelio Robles  
 Fernando Rufo  
 Luis Manuel Salazar  
 Emilio Salguero  
 Miguel Ángel Sánchez Gutiérrez  
 Luis Tobajas  
 Carmen Vela  
 José María Villanueva Rebollo  
 Francisco Javier Zaballos

6. Marcos G, Robles NR, Barroso S, Sánchez Muñoz-Torrero JF, en representación de los investigadores del estudio COFRE. Control de la dislipemia y uso de hipolipemiantes en Extremadura: resultados del estudio de control de factores de riesgo en Extremadura. *Clin Invest Arterioscl.* 2009; 21: 56–61.
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA.* 1979;241:2035–8.
8. Baena JM, Oller M, Martín R, Nicolau M, Altes A, Iglesias C. Impacto de los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA-97) sobre la prevalencia diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2. *Aten Prim.* 1999;24: 97–100.
9. 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.
10. Keen H. Impact of the new criteria for diabetes on pattern of disease. *Lancet.* 1998;352:1000–1.
11. 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.
12. Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campos C, Banegas JR, Gorostidi M, en representación de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2005. *Med Clin (Barc).* 2005;125:24–34.
13. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:S5–20.
14. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), final report. NIH Publication N.º 02-5215. September 2002.
15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105–87.
16. Van Bortel LMB, Struijker-Boudier HAJ, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension.* 2001;38:914–21.
17. García-Puig J, Ruilope LM, Luque M, Fernández J, Ortega R, Dal-Ré R, on behalf the AVANT Study Group Investigators. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med.* 2006;119:318–26.
18. Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, et al. en representación del grupo PREVCAT. Tratamiento y control del riesgo cardiovascular en Atención Primaria en España. Estudio PREVCAT. *Med Clin (Barc).* 2005;124:406–10.
19. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1105–87.
20. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, et al. Creating a pandemic of prediabetes: The proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia.* 2004;47:1396–402.
21. Engberg S, Vistisen D, Lau C, Glümer C, Jørgensen T, Pedersen O, et al. Progression to impaired glucose regulation and diabetes in

## Bibliografía

1. Plan integral de enfermedades cardiovasculares de Extremadura. Mérida. Junta de Extremadura. 2007.
2. Robles NR, Cid MC, Roncero F, Pizarro JL, Sánchez Casado E. Incidencia de nefropatía diabética en la provincia de Badajoz durante el período 1990–1994. *An Med Interna.* 1996;13:572–5.
3. Comité de Registro de la SEN Y Registros Autonómicos. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 2000. *Nefrología.* 2002;22:310–7.
4. Robles NR, Velasco J, Mena C, Angulo E, Garrote T, en representación de los investigadores del estudio MICREX. Microalbuminuria en pacientes diabéticos y en pacientes con hipertensión arterial: estudio de una cohorte de 979 pacientes. *Med Clin (Barc).* 2006;127:761–4.
5. Marcos G, Robles NR, Barroso S, Sánchez Muñoz-Torrero JF, en representación de los investigadores del estudio COFRE. Control de la presión arterial en Extremadura: resultados del estudio de control de factores de riesgo en Extremadura (Estudio Cofre). *Hipertensión.* 2009; 26: 14–19.

- the population-based Inter99 study. *Diabetes Care.* 2009;32:606–11.
22. Su Y, Liu XM, Sun YM, Wang YY, Luan Y, Wu Y. Endothelial dysfunction in impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2008;102:497–8.
23. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161:397–405.
24. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose and diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 1997;20:935–42.
25. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet.* 1999;354:617–21.
26. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, Boyko V, Andelzweig L, Behar S. Impaired fasting glucose concentrations in non-diabetic patients with ischemic heart disease: a marker for worse prognosis. *Am Heart J.* 2001;141:485–90.
27. 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. *Am Heart J.* 2003;146:351–8.
28. Plan de Salud de Extremadura 2009–2012. Mérida. Consejería de Sanidad. Junta de Extremadura. 2009.
29. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2006;24:3–10.
30. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, et al. AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:739–51.
31. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensive: Results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens.* 2003;21:1563–74.
32. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805–16.
33. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:222–31.
34. The ALLHAT Officers. Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981–97.
35. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol.* 2005;95:29–35.
36. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:201–7.
37. Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: Results from 20 years follow up. *J Hypertens.* 2007;25:1311–7.
38. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Pressel SL, Davis BRL. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol.* 2005;95:29–35.
39. Tranche S, Marín R, Prieto MA, Hevia E. La presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular. *Hipertensión.* 2001;18:218–24.
40. Robles NR, Barroso S, Marcos G, Sánchez Muñoz-Torrero JF, en representación de los investigadores del estudio COFRE. Control de la dislipemia en pacientes diabéticos en Extremadura. *Endocrinol Nutr.* 2000;56:112–17.