



Facultad de Medicina.
Departamento de Medicina y Dermatología

TESIS DOCTORAL

Evaluación del metabolismo hidrocarbonado y riesgo de diabetes en sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica

Natalia Colomo Rodríguez

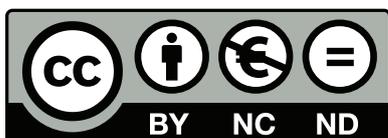
Málaga, 2014



**Publicaciones y
Divulgación Científica**

AUTOR: Natalia Colomo Rodríguez

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

CERTIFICADOS



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



El Dr. Federico Casimiro-Soriguer Escofet, doctor en Medicina y Cirugía, y la Dra. Gemma Rojo Martínez, investigadora de la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga y del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA),

certifican que el trabajo que se expone en la memoria de la Tesis Doctoral realizada por Natalia Colomo Rodríguez con el título *“Evaluación del metabolismo hidrocarbonado y riesgo de diabetes en sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica”* corresponde fielmente a los resultados obtenidos. La presente memoria ha sido realizada bajo nuestra dirección, considerando que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometida a juicio por el tribunal nombrado por la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones legalmente vigentes a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

Director de la tesis:

Directora de la tesis:

Dr. Federico Casimiro-Soriguer Escofet

Dra. Gemma Rojo Martínez

Málaga, Enero de 2014



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



El Dr. Gabriel Olveira Fuster, Facultativo Especialista de Área de la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga y Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga,

certifica que el trabajo que se expone en la memoria de la Tesis Doctoral realizada por Natalia Colomo Rodríguez con el título *“Evaluación del metabolismo hidrocarbonado y riesgo de diabetes en sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica”* corresponde fielmente a los resultados obtenidos. La presente memoria ha sido revisada bajo mi tutela, considerando que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometida al juicio del tribunal nombrado por la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones legalmente vigentes a los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Tutor de la tesis:

Dr. Gabriel Olveira Fuster

Málaga, Enero de 2014

El análisis, la publicación de los datos y la redacción de esta tesis la he realizado durante el periodo de formación en investigación clínica Río Hortega del Instituto de Salud Carlos III (CM11/00282) que he desarrollado en la Unidad de Investigación de la UGC de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga desde Enero de 2012 hasta Diciembre de 2013.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a los directores de esta tesis su inestimable ayuda. Al Dr. Federico Soriguer su apoyo y confianza desde inicio de este trabajo, su ayuda para superar las dificultades que fueron apareciendo, y los conocimientos médicos, científicos y humanos que me ha enseñado; gracias por inculcarme tu espíritu investigador. A Gemma Rojo por aceptar dirigir esta tesis, por enseñarme a conservar la calma y la confianza, por sus consejos para el análisis de los datos y la redacción de esta tesis.

También al Dr. Gabriel Oliveira, tutor de esta tesis, le agradezco la iniciativa de este trabajo, que confiara en mí para llevarlo a cabo, y todo el apoyo y la ayuda que me ha brindado en estos años.

Una mención especial merecen mis compañeras de la consulta H, M^a José Moreno y Curra Linares, por su trabajo y su apoyo durante todo el estudio, sobre todo en la fase ambulatoria con la realización de doscientas curvas de glucosa, y también durante la recogida de datos en la planta de Cardiología, sin su ayuda no se hubiese podido completar el trabajo de campo de esta tesis. Y también gracias a María, a Merche y de nuevo a Curra, que me han transmitido ilusión, alegría y energía, imprescindibles para finalizar esta tesis.

Igual de importante fue la colaboración de mis compañeras cardiólogas Ana García y Ana González, gracias por dedicar parte de vuestro tiempo a este trabajo. También me gustaría agradecer al Dr. Manuel de Mora, a los cardiólogos y a los enfermeros de la planta de Cardiología su ayuda, y la paciencia y la disposición que mostraron durante todo el periodo de recogida de datos en la planta.

Gracias a todos mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición, por haber contribuido no solo a mi formación como endocrinóloga, sino también como investigadora. En especial, gracias a Sergio Valdés por sus ideas, a Marisol Ruiz de Adana por su energía positiva, a M^a José Tapia por su amistad.

A mis compañeros del laboratorio, con los que he compartido estos dos últimos años no solo despacho, sino también risas, cafés, trabajo... Me han apoyado en todo momento y me han dado la energía suficiente para darle el empujón final a la tesis. Especialmente le agradezco a Ele sus consejos.

Por último, me gustaría dedicarle unas palabras a mi familia. A mis padres y a Nieves, Inma, Diego y Lucía, por estar siempre ahí, por apoyarme y animarme en todos mis proyectos, por enseñarme a sacar lo mejor de las cosas y disfrutar con ellas. A Rafa por su ayuda incondicional, por su apoyo en todo momento, por transmitirme serenidad y valor, por estar a mi lado.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	21
INTRODUCCIÓN.....	25
1 Diabetes mellitus. Definición, clasificación y diagnóstico	27
1.1 Definición de diabetes mellitus	27
1.2 Clasificación de diabetes mellitus.....	27
1.3 Diagnóstico de diabetes mellitus.....	29
1.4 Categorías de elevado riesgo de diabetes mellitus	29
2 Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 en España en la población general	32
2.1 Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado	32
2.2 Incidencia de diabetes mellitus	36
3 La diabetes en el hospital	38
4 Hiperglucemia de estrés	43
5 Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 en sujetos con enfermedad arterial coronaria.....	47
5.1 Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado	47
5.2 Incidencia diabetes mellitus tipo 2.....	52
6 Métodos diagnósticos y de cribado de diabetes mellitus en sujetos con enfermedad arterial coronaria	54

7	Depresión, ansiedad y calidad de vida en pacientes con patología cardiaca	
	58	
7.1	Depresión y ansiedad	58
7.2	Calidad de vida.....	64
8	Justificación	68
	HIPÓTESIS	71
	OBJETIVOS.....	75
1	Objetivos principales.....	77
2	Objetivos secundarios.....	78
	MATERIAL Y MÉTODO	79
1	PARTE 1: Evaluación general de los sujetos hospitalizados en la planta de	
	Cardiología.....	81
1.1	Diseño del estudio	81
1.2	Población de estudio.....	81
1.3	Variables de estudio y procedimientos de medida.....	82
1.4	Criterios de clasificación	85
1.5	Estudio estadístico.....	87
2	PARTE 2: Evaluación del metabolismo hidrocarbonado en los sujetos	
	hospitalizados por cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología	89
2.1	Diseño del estudio	89

2.2	Cálculo de tamaño muestral.....	89
2.3	Población de estudio.....	90
2.4	VARIABLES DE ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS.....	92
2.4.1	Ingreso hospitalario	92
2.4.2	Re-evaluación ambulatoria.....	96
2.5	CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	99
2.5.1	Ingreso hospitalario	99
2.5.2	Re-evaluación ambulatoria.....	101
2.6	Grupo control procedente del estudio di@bet.es.....	102
2.7	Estudio estadístico.....	105
 RESULTADOS.....		109
1	PARTE 1: Evaluación general de los sujetos hospitalizados en la planta de Cardiología	111
1.1	Características clínicas.....	111
1.2	Síntomas de depresión y ansiedad	116
1.3	Calidad de vida	121
1.4	Características clínicas, síntomas de depresión y ansiedad y calidad de vida de los en sujetos con diabetes conocida	125
1.4.1	Características clínicas y de control metabólico.....	125
1.4.2	Síntomas de depresión y ansiedad.....	128
1.4.3	Calidad de vida.....	133
2	PARTE 2: Evaluación del metabolismo hidrocarbonado en los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología.....	137
2.1	Características clínicas.....	137

2.2	Estado del metabolismo hidrocarbonado de los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica y sin diabetes conocida previamente y comparación con los sujetos de la población general.....	147
2.3	Marcadores bioquímicos, inflamatorios, de función de célula beta y de sensibilidad a insulina en sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica y sin diabetes conocida previamente.....	151
2.4	Evolución del metabolismo hidrocarbonado a los tres meses tras el alta hospitalaria en los sujetos sin diabetes conocida hospitalizados por cardiopatía isquémica.....	155
2.4.1	Según la clasificación metabólica al ingreso.....	155
2.4.2	Según la presencia de síntomas de depresión y ansiedad durante el ingreso ..	156
2.4.3	Según consumo de fármacos: betabloqueantes, diuréticos y estatinas	158
2.5	Capacidad diagnóstica de las pruebas de despistaje de diabetes realizadas durante el ingreso hospitalario	160
2.6	Relación entre la extensión de las lesiones coronarias con el tipo de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono	163
	DISCUSIÓN.....	169
1	PARTE 1: Evaluación general de los sujetos hospitalizados en la planta de Cardiología.....	171
1.1	Características clínicas	171
1.2	Síntomas de depresión y ansiedad	174
1.3	Calidad de vida.....	178
2	PARTE 2: Evaluación del metabolismo hidrocarbonado de los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología	182
2.1	Prevalencia de diabetes y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado...	182

2.2	Lesiones coronarias	184
2.3	Despistaje de diabetes.....	185
2.4	Hiper glucemia de estrés.....	186
2.5	Fármacos y riesgo de diabetes	189
3	Fortalezas y limitaciones.....	191
CONCLUSIONES.....		193
BIBLIOGRAFÍA.....		197
COMUNICACIONES A CONGRESO Y PUBLICACIONES		217
1	Comunicaciones presentadas en congresos	219
2	Publicaciones en revistas científicas.....	221
ANEXO		223

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.
ADA: american diabetes association.
ADOs: antidiabéticos orales.
AGL: ácidos grasos libres.
BDI: Beck's depression inventory.
DM2: diabetes mellitus tipo 2.
DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition.
CCV: cirugía cardiovascular.
CR: criterio de referencia.
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.
DAQL: daily assessment of quality of life.
EAC: enfermedad arterial coronaria.
EASD: european association for the study of diabetes.
ECV: enfermedad cardiovascular.
EDEG: european diabetes epidemiology group.
GBA: glucemia basal alterada.
GLUT-1: transportador de glucosa tipo 1.
GLUT-4: transportador de glucosa tipo 4.
HADS: hospital anxiety and depression scale.
HbA1c: hemoglobina glicosilada A1c.
HDL: high density lipoprotein.
HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance.
HTA: hipertensión arterial.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IC: intervalo de confianza.
ICP: intervención coronaria percutánea.
IDF: international diabetes federation.
II: índice insulinogénico.
IMC: índice de masa corporal.
IL-1: interleuquina 1.
IL-6: interleuquina 6.
ITG: intolerancia a la glucosa.
OMS: organización mundial de la salud.

OR: odds ratio.

PC/I: ratio péptido C – insulina.

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible.

PHQ: patient health questionnaire.

PRIME-MD: primary care evaluation of mental disorders

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

ROC: receiver operating characteristic.

SCA: síndrome coronario agudo.

SDF: sumario de dimensiones físicas.

SDM: sumario de dimensiones mentales.

SF-36: short form 36.

SIRS: spanish insulin resistance study.

TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

TNF- α : tumor necrosis factor α .

UCI: unidad de cuidados intensivos.

INTRODUCCIÓN

1 Diabetes mellitus. Definición, clasificación y diagnóstico

1.1 Definición de diabetes mellitus

La diabetes mellitus comprende un grupo de alteraciones metabólicas que se caracterizan por la hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño crónico, disfunción y fallo de diferentes órganos, fundamentalmente de los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (1).

1.2 Clasificación de diabetes mellitus

La actual clasificación de la diabetes se hace en base a criterios etiológicos, existiendo cuatro tipos principales, que se exponen en la tabla 1 (1).

Tabla 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

<p>1. Diabetes mellitus tipo 1</p> <ul style="list-style-type: none">a. Autoinmuneb. Idiopática <p>2. Diabetes mellitus tipo 2</p> <p>3. Otros tipos específicos de diabetes</p> <ul style="list-style-type: none">a. Defectos genéticos en la célula betab. Defectos genéticos en la acción de la insulinac. Enfermedades del páncreas exocrinod. Endocrinopatíase. Inducidas por fármacos o productos químicosf. Infeccionesg. Formas infrecuentes de diabetes autoinmuneh. Otros síndromes genéticos asociados con diabetes <p>4. Diabetes mellitus gestacional</p>

La diabetes mellitus tipo 1 representa el 5-10% de todos los casos de diabetes, y está provocada por un defecto en la secreción de la insulina por las células β pancreáticas. Este déficit de secreción de insulina puede deberse a una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, como ocurre en la diabetes mellitus tipo 1 autoinmune, o bien tener una etiología desconocida como ocurre en la diabetes tipo 1 idiopática.

Por el contrario, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa el 90-95% de los casos de diabetes y aparece en sujetos con resistencia a la insulina y un grado variable de insulinopenia. Esta forma de diabetes puede permanecer sin diagnosticar durante varios años, ya que la hiperglucemia se desarrolla lentamente y en los estadios iniciales no es lo suficientemente severa para que aparezcan síntomas.

Los otros tipos específicos de diabetes tienen una frecuencia muy inferior, y van desde defectos genéticos a hiperglucemias secundarias a otras patologías o al consumo de fármacos.

La diabetes gestacional se define como cualquier grado de intolerancia hidrocarbonada que aparece por primera vez o se descubre durante el embarazo. Su prevalencia oscila entre el uno y el 14% dependiendo de la población de estudio y de la prueba diagnóstica utilizada.

1.3 Diagnóstico de diabetes mellitus

La tabla 2 describe los criterios diagnósticos de diabetes mellitus vigentes actualmente (1).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

HbA1c \geq 6,5%†
o
Glucemia plasmática \geq 126 mg/dl en ayunas‡
o
Glucemia plasmática \geq 200 mg/dl a las 2 horas durante una PTOG*
o
Glucemia plasmática casual** \geq 200 mg/dl en un sujeto con síntomas de hiperglucemia***

HbA1c: hemoglobina glicosilada A1c; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

†La determinación de HbA1c debe ser realizada en un laboratorio utilizando un método NGPS (National Glycohemoglobin Standardization Program) certificado y estandarizado al “Diabetes Control and Complication Trial”; ‡Ayunas: al menos 8 horas sin ingesta; * PTGO: Prueba de tolerancia a la glucosa oral realizada con 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua; **Casual se define como cualquier hora o día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido tras la última comida; ***Se consideran síntomas de hiperglucemia: poliuria, polidipsia y pérdida inexplicada de peso.

En ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia en los tres primeros casos, las pruebas deben ser repetidas para confirmar el diagnóstico.

1.4 Categorías de elevado riesgo de diabetes mellitus

Tanto el comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) como el de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) reconocen un grupo intermedio de sujetos cuyos niveles de glucosa no reúnen los criterios de diabetes, pero son demasiado altos para ser considerados normales. La glucemia basal alterada (GBA) y la intolerancia a la glucosa (ITG) se consideran, por tanto, categorías de alto riesgo de desarrollar diabetes.

La ITG fue introducida por el National Diabetes Data Group en 1979 con el objetivo de definir un estado de riesgo aumentado de progresión a diabetes en el que, no obstante, era también posible la reversión a la normalidad (2). El riesgo aumentado para desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) en este estadio intermedio fue también reconocido. Asimismo, esta categoría y su definición se incorporaron como clase clínica de disglucemia en la clasificación de la OMS de 1980 (3). El término hace referencia a concentraciones de glucemia de entre 140 y 200 mg/dl dos horas después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), cifras que están claramente por encima de la normalidad pero por debajo del límite para definir diabetes.

El concepto de GBA fue introducido en el informe de la ADA en 1997 (4) con el objetivo de definir la zona entre el límite superior para la glucemia basal normal y el límite inferior de la glucemia basal asociada a la diabetes, como categoría análoga a la ITG para la glucemia basal, y la definió como una concentración de glucemia en ayunas de entre 110 y 126 mg/dl. Esta definición fue también adoptada en el informe de la OMS de 1998 (5) . En 2003, la ADA decidió reducir el límite inferior para la GBA a 100 mg/dl, optimizando de este modo su sensibilidad y especificidad para predecir la diabetes (6). Esta decisión ha sido controvertida, ya que supone un incremento de entre dos y cuatro veces la prevalencia de GBA (7), y, concretamente en España, supondría triplicar este valor (8). El Grupo Europeo de Epidemiología de la Diabetes (European Diabetes Epidemiology Group, EDEG) –subgrupo de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (European Association for the Study of Diabetes, EASD)– y un grupo consultor de la Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF)/OMS han publicado recientemente informes recomendando no cambiar la definición de la GBA y mantener la original (entre 110 y 126 mg/dl) (9, 10) por lo que en estos momentos existen dos definiciones distintas para la GBA.

Desde 2010, la ADA incluye también la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) como criterio diagnóstico de alto riesgo de diabetes con un valor entre 5,7 y 6,4% (11).

La tabla 3 resume los criterios diagnósticos de GBA y de ITG según la OMS (5) y la ADA (11).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa según la OMS y la ADA.

	Glucemia en ayunas† (mg/dl)	Glucemia 2h PTOG‡ (mg/dl)	HbA1c (%)*
Criterios OMS 1998			
GBA	110-125	< 140	-
ITG	< 110	140-199	-
Criterios ADA 2009			
GBA	100-125	< 140	5,7-6,4
ITG	< 100	140-199	5,7-6,4

GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa.

†Ayunas: al menos 8 horas sin ingesta; ‡PTGO: Prueba de tolerancia a la glucosa oral realizada con 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua; *la determinación de HbA1c debe ser realizada en un laboratorio utilizando un método NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) certificado y estandarizado al "Diabetes Control and Complication Trial".

2 Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 en España en la población general

2.1 Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

Conocer la prevalencia de la diabetes es de gran importancia tanto para determinar el estado de salud de una población como para la planificación de los recursos sanitarios destinados a su atención y posible prevención. Aunque como aproximación a la prevalencia de la diabetes se han usado encuestas, registros médicos o estimaciones basadas en el consumo de fármacos, estos métodos subestiman la verdadera dimensión del problema al incluir sólo los casos de diabetes conocida. Mucho más reales son las estimaciones basadas en estudios de campo que practican PTOG a muestras seleccionadas de la población general.

En España son múltiples los estudios con base poblacional que aportan datos sobre la prevalencia de diabetes total (conocida e ignorada) e ITG (tabla 4)(12).

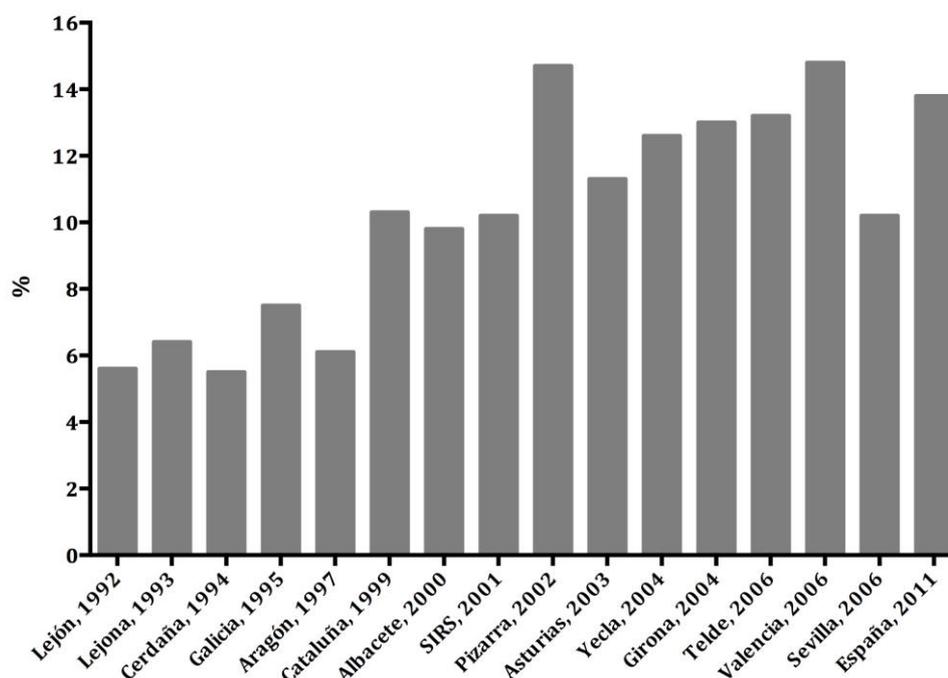
Del análisis de estos datos se desprende que la prevalencia de DM2 entre el 6 y el 10% establecida en España hasta hace unos años (13) estaba basada en estudios antiguos. Si analizamos los últimos estudios realizados podemos estimar que la prevalencia actual de DM2 en España está entre el 10 y el 15% (figura 1) (14, 15).

Tabla 4. Estudios de prevalencia de DM2 en España (12).

Estudio	Edad (años)	n	DM2 (%)	ITG (%)	Criterio
León, 1992 (16)	> 18	572	5,6	10,3	OMS 85
Bayo y col. (17)	> 30	862	6,4	10,4	OMS 85
Cerdaña, 1994 (18)	> 6	492	5,5	-	OMS 85
Galicia, 1995 (19)	40 - 69	1275	7,5	-	OMS 85
Aragón, 1997 (20)	10 - 74	935	6,1	7,2	OMS 85
Cataluña, 1999 (21)	30 - 89	3839	10,3	11,9	OMS 85
Albacete, 2000 (22)	> 18	1263	9,8	-	OMS 98
Guía, 2001 (23)	> 30	691	18,7	17,1	OMS 85
SIRS, 2001 (24)	34 - 69	2949	10,2	9,4	OMS 98
Pizarra, 2002 (25)	18 - 65	1226	14,7	11,5	OMS 98
Asturias, 2003 (26)	30 - 75	1034	11,3	13,2	OMS 98
Yecla, 2004 (27)	> 30	286	12,6	13,2	OMS 98
Girona, 2004 (28)	25 - 74	1748	13,0	-	ADA 97
Telde, 2006 (29)	30 - 82	1030	13,2	11,4	OMS 98
Valencia, 2006 (30)	18 - 88	668	14,8	11,8	OMS 98
Sevilla, 2006 (31)	> 18	537	10,2	7,4	OMS 98
Estudio di@bet.es, 2012 (15)	> 18	5554	13,8	9,2	OMS 98

ADA: American Diabetes Association; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ITG: intolerancia a la glucosa; OMS: Organización Mundial de la Salud; SIRS: Spanish Insulin Resistance Study.

Figura 1. Prevalencia de DM2 en España (1992 - 2011)(12).



Los resultados del estudio di@bet.es, el primer estudio de ámbito nacional que comprende una muestra representativa de la población adulta española para evaluar la prevalencia de diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, muestran que cerca del 30% de la población estudiada tiene algún trastorno relacionado con el metabolismo de los hidratos de carbono. La prevalencia total de DM2 ajustada por edad y sexo ha sido del 13,8% (IC 95%: 12,8-14,7%), de los cuales casi la mitad eran casos de diabetes no conocida previamente (6,0%, IC95%: 5,4-6,7%). La prevalencia de GBA ha sido del 3,4% (IC 95%: 2,9-4,0%), la de ITG del 9,2% (IC 95%: 8.2-10,2%), y la de GBA e ITG del 2,2% (95% IC: 1,7-2,7%) (15).

Varios factores han podido influir en el aumento de la DM2 en España, entre ellos destacan:

- a) El cambio de los criterios diagnósticos de DM2: en el informe de la OMS de 1998 se decidió reducir el punto de corte de la glucemia en ayunas para diagnosticar diabetes de 140 a 126 mg/dl (5). Varios estudios han valorado el impacto que ha tenido la aplicación de estos nuevos criterios en la prevalencia de la diabetes en España, y han observado incrementos entre el 1,4 y el 3,5% (22, 25, 32).
- b) El envejecimiento de la población: al igual que en otros países desarrollados, en los últimos años tanto el aumento en la esperanza de vida como la disminución de la natalidad están motivando un progresivo envejecimiento de la población española. Como uno de los factores más determinantes en la prevalencia de la diabetes es la edad, el incremento en el número de individuos en tramos de edad avanzada conduce a un aumento general de la prevalencia de diabetes.
- c) El descenso de la mortalidad de los sujetos con diabetes: la implementación progresiva de terapias intensivas para la DM2 y sus factores de riesgo puede haber llevado a un descenso de la mortalidad y una mayor esperanza de vida de las personas con diabetes y, por lo tanto, a un incremento en el número total de individuos afectados.
- d) El aumento de la incidencia de diabetes: aunque no existen estudios en España que evalúen los cambios en la incidencia de diabetes en una misma población durante distintos períodos, sí tenemos información de otros países que muestran un incremento de la prevalencia de diabetes en los últimos años. Por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia de diabetes diagnosticada en adultos entre 18 y 75 años ajustada por edad se incrementó un 43%, pasando de 4,7 casos cada 1.000 personas-año en 1997 a 7,6 casos por 1.000 personas-año en 2011 (33).

2.2 Incidencia de diabetes mellitus

En España, los datos de incidencia de diabetes son escasos, y provienen de tres estudios (tabla 5):

- a) Estudio Lejona (34). A los 10 años de la realización del estudio de prevalencia de diabetes en 1985, 594 individuos de la misma población fueron reevaluados con una nueva PTOG para estudiar el estado del metabolismo hidrocarbonado. Se utilizaron los criterios diagnósticos de diabetes OMS 1985. La incidencia de DM2 fue de 8,2 casos por 1.000 personas-año.

- b) Estudio Asturias (35). El estudio Asturias incluyó a 700 sujetos que participaron en el estudio de prevalencia de 1998 y 1999, a los que se reevaluó en 2004 y 2005 tras una media de seguimiento de 6,3 años. Para el estudio de la incidencia se seleccionaron sólo a los 630 sujetos que no tenían diabetes en el estudio inicial, para aplicarles nuevamente el cuestionario, la exploración y la PTOG con obtención de sangre venosa basal y tras dos horas (criterios OMS 1998). La incidencia de diabetes fue de 10,8 casos por 1.000 personas-año.

- a) Estudio Pizarra (36). En el estudio Pizarra, se reevaluaron en 2003 y 2004 a 824 individuos que participaron en el estudio transversal de 1997 y 1998, tras una media de seis años de seguimiento. La muestra para el estudio de incidencia incluyó a 714 sujetos sin diabetes inicial. En ambas evaluaciones se realizó una PTOG a cada participante (criterios OMS 1998). La incidencia de diabetes fue de 19,1 casos por 1.000 personas-año.

Tabla 5. Incidencia de diabetes por 1.000 personas-año e intervalos de confianza al 95% según categorías clínicas de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado al inicio de cada estudio.

		Categorías de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado al inicio del estudio			
		Normal	GBA	ITG	GBA+ITG
Incidencia DM	Asturias	5,0 (2,8-8)	34,7 (14,0-71,5)	21,0 (10,9-40,4)	95,2 (54,1-167,7)
	Pizarra	10,0 (7,0-14,7)	38,1 (18,4-52,5)	31,1 (18,4-52,5)	66,0 (39,1-111,5)

DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa.

3 La diabetes en el hospital

La diabetes predispone a los individuos que la padecen a presentar patologías que requieren ingreso hospitalario como son la enfermedad arterial coronaria (EAC), la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica, la nefropatía, las infecciones o las amputaciones de las extremidades inferiores, entre otras. De hecho, las personas con diabetes son hospitalizadas más frecuencia que las personas sin diabetes (37), y hasta el 30% de las personas con diabetes precisan dos o más ingresos al año (38).

Como la diabetes es un patología muy prevalente en la población general y que tiene una repercusión importante en el ámbito hospitalario, son muchos los trabajos que han estudiado distintos aspectos de la diabetes en el hospital, incluyendo la prevalencia de diabetes (39-41), el abordaje terapéutico más adecuado (42, 43), la morbilidad y la mortalidad asociada (41, 44), o los costes médicos derivados de la misma (45, 46).

Dentro de los estudios que evalúan la prevalencia de diabetes en el hospital, destacamos este trabajo llevado a cabo en Andalucía por Carral y col. (39). Se trata de un estudio realizado en un hospital de tercer nivel de Cádiz que evaluó una cohorte de 1.036 sujetos ingresados en ese hospital durante un periodo de siete días. Sus autores encontraron que la prevalencia total de diabetes fue del 17,2%, de éstos un 15,4% de los pacientes referían tener diabetes al ingreso, mientras que un 1,9% tenían diabetes desconocida (definida como glucemia en ayunas por encima de 125 mg/dl en dos o más ocasiones o por encima de 200 mg/dl en una o más ocasiones). Además se describe una tercera categoría de hiperglucemia de otra causa (definida como glucemia en ayunas por encima de 125 mg/dl en sujetos críticos o que estuviesen recibiendo tratamiento con esteroides, nutrición enteral o parenteral o que sueroterapia con glucosa) que representaba el 2,4% de los ingresos.

Recientemente también se estudió la prevalencia de diabetes en el Hospital Regional Universitario de Málaga. Se analizaron los diagnósticos de diabetes al alta durante el período comprendido entre 1997 y 2007 mediante acceso a los registros del servicio de documentación del hospital (47). La variable principal fue el diagnóstico de diabetes en los informes de alta. Además se recogió el servicio de hospitalización y la mortalidad. La figura 2 muestra cómo se ha ido incrementando el diagnóstico de diabetes en los informes de alta de nuestro hospital en los últimos 10 años. En la figura 3 se muestra el porcentaje de los sujetos hospitalizados con diagnóstico de diabetes en el año 2007 según los servicios. Más de la mitad de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) presentaron diabetes. Los servicios que tuvieron más pacientes ingresados con diabetes después de la UCI fueron Endocrinología con un 31,1%, Cardiología con un 25,2% y Cirugía Cardiovascular (CCV) con un 21,9%. Los pacientes con diagnóstico de diabetes presentaron una mortalidad cruda más de 2 veces superior a la de los sujetos sin diabetes, con un ligero incremento a lo largo de los años de estudio (figura 4).

Figura 2. Número de pacientes hospitalizados con diagnóstico de diabetes desde el año 1997 al 2007 en el Hospital Regional Universitario de Málaga (47).

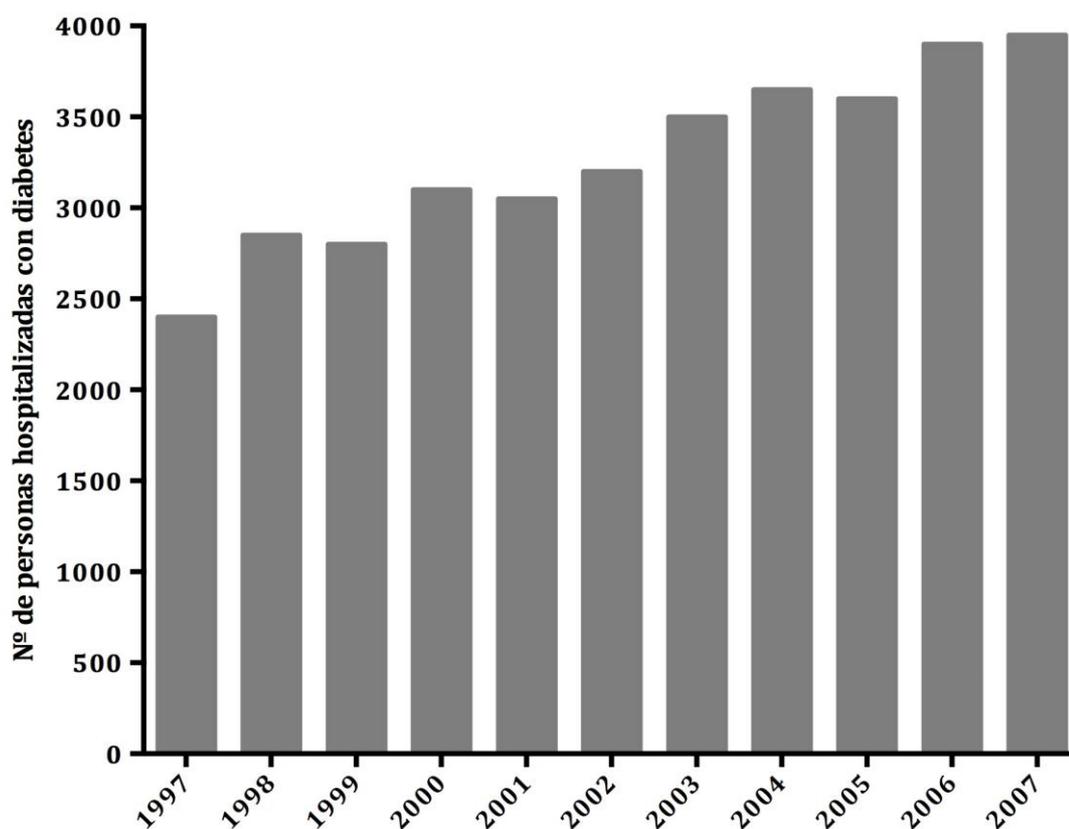


Figura 3. Porcentaje de sujetos hospitalizados por diabetes en el año 2007 en el Hospital Regional Universitario de Málaga por servicio clínico (47).

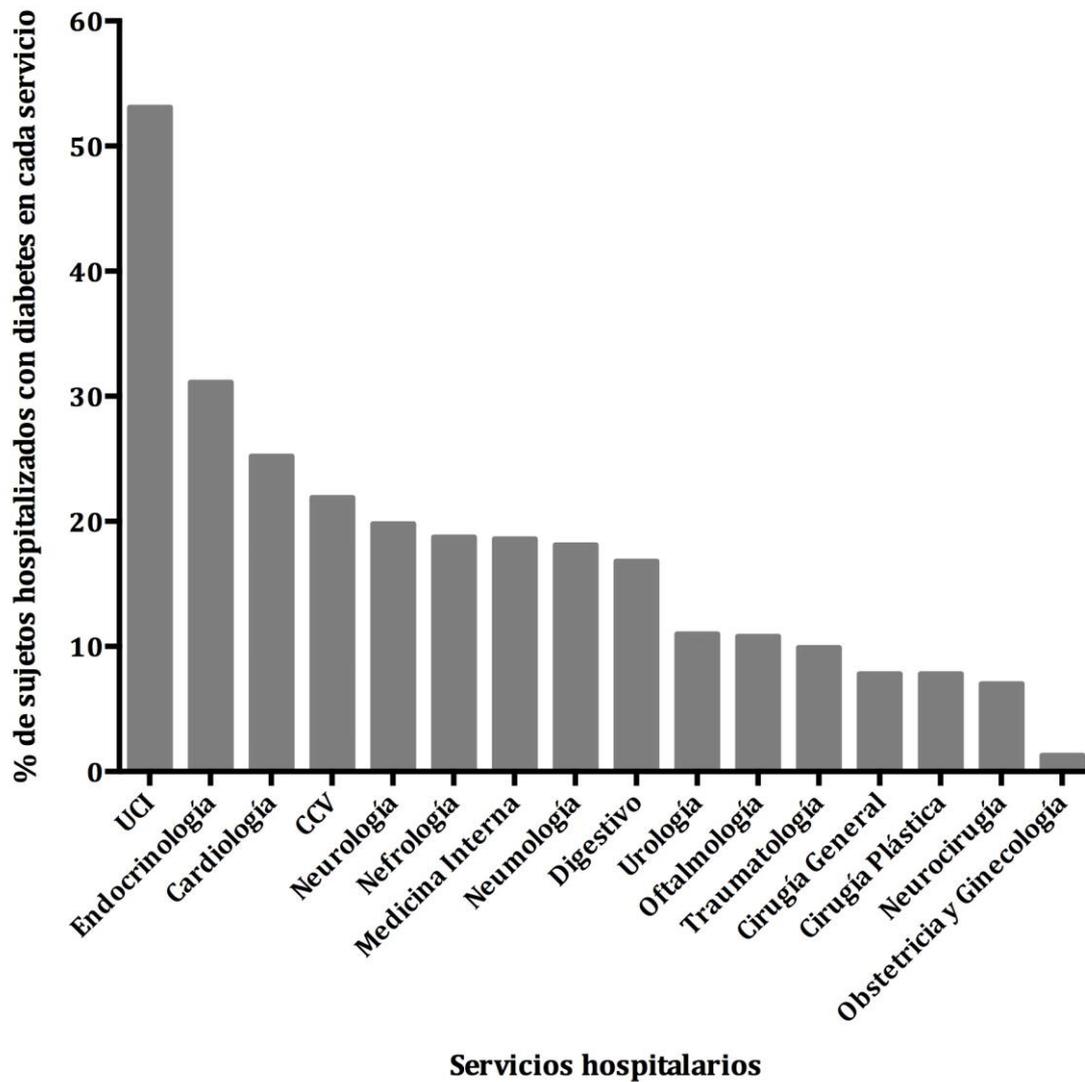
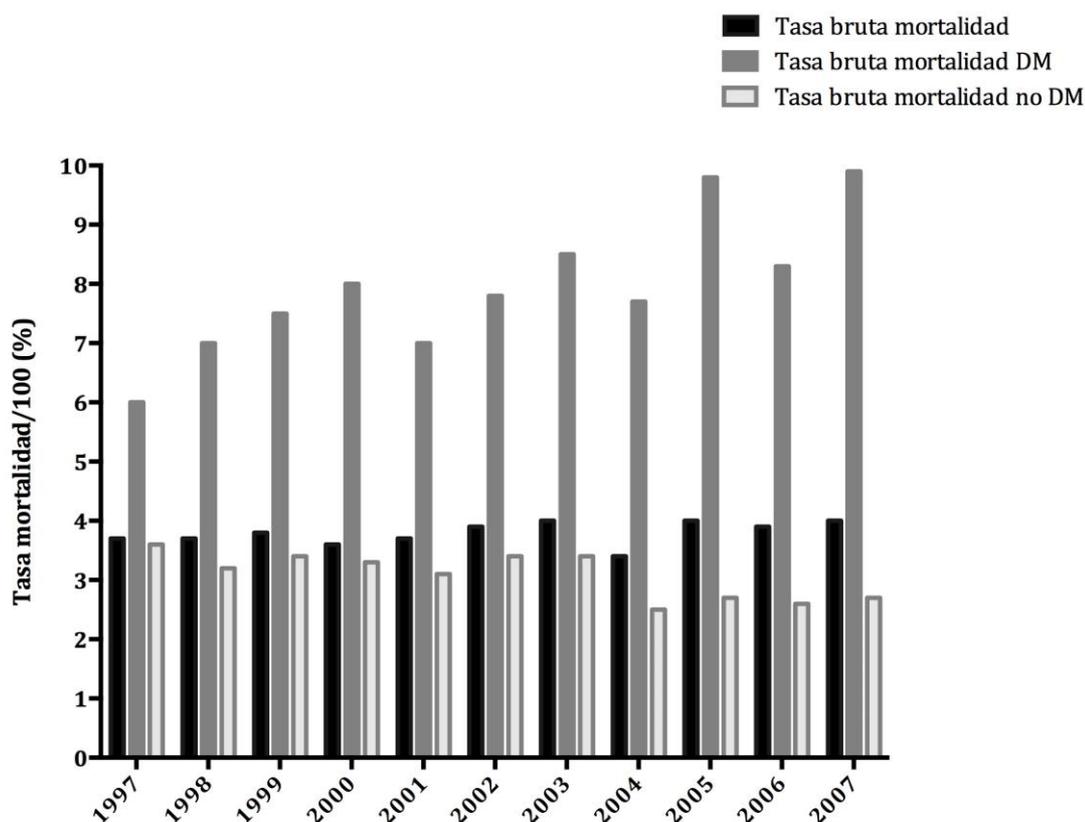


Figura 4. Tasa de mortalidad bruta de mortalidad en general y en los sujetos con y sin diagnóstico de diabetes desde el año 1997 al 2007 en el Hospital Regional Universitario de Málaga (47).



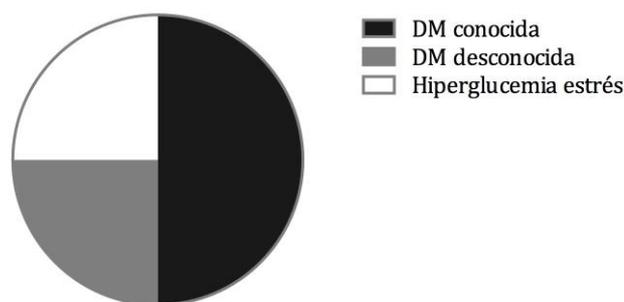
Sin embargo, aunque son muchos los estudios que tienen como objetivo estudiar la prevalencia de diabetes en el ámbito hospitalario, la prevalencia real de diabetes en los hospitales no se conoce. Algunos de los motivos por lo que es tan difícil de evaluar son:

- a) Los sujetos con diabetes son identificados en muchos casos sólo mediante el código de diabetes en el informe de alta, por lo que la probabilidad de que se infraestime la prevalencia real de diabetes es muy elevada. Estudios realizados en Estados Unidos describen que la prevalencia real de diabetes puede reducirse hasta en un 40% si se utilizan los códigos de diabetes al alta (40, 48). En nuestro hospital, el diagnóstico de diabetes en los informes de alta se incrementó un 35% en los últimos 10 años (47).

- b) Existe una alta proporción de sujetos con diabetes que desconocen que la tienen. Los datos del estudio di@bet.es muestran que el 6% de la población general española tiene diabetes desconocida (15). En el ámbito hospitalario, Umpiérrez y col. describieron una prevalencia de diabetes desconocida del 26% (41).
- c) Existen sujetos en el hospital que presentan hiperglucemia de estrés. La hiperglucemia de estrés se podría definir como la hiperglucemia transitoria que aparece en el transcurso de una enfermedad aguda en sujetos sin evidencia previa de diabetes (49).

Por tanto, cuando evaluamos a un paciente con hiperglucemia en el hospital podemos encontrarnos ante tres situaciones distintas: o bien que se trate de un sujeto con diabetes conocida, o bien que se trate de un sujeto con diabetes desconocida, o bien que se trate de un sujeto con hiperglucemia de estrés (figura 5) (49). Levetan y col. (40) han publicado una prevalencia de hiperglucemia (glucemia superior a 200 mg/dl) en una serie de 1.034 pacientes adultos hospitalizados de forma consecutiva del 13%; y de todos estos casos de hiperglucemia, aproximadamente el 30% la definen como hiperglucemia de estrés. En un estudio más reciente de Umpiérrez y col. (41) para estudiar la prevalencia de hiperglucemia en el hospital, se evaluaron 2.030 pacientes ingresados de forma consecutiva en un hospital en Atlanta, y encontraron que el 38% de los pacientes tenían hiperglucemia (26% diabetes conocida y 12% no diagnóstico previo de diabetes).

Figura 5. Distribución de la etiología de la hiperglucemia en el ámbito hospitalario.



4 Hiperglucemia de estrés

Como se ha comentado en el apartado anterior, la hiperglucemia de estrés se podría definir como la hiperglucemia transitoria que aparece en el transcurso de una enfermedad aguda en sujetos sin evidencia previa de diabetes (49). Esta definición implica una evolución temporal, lo que dificulta su diagnóstico, ya que los sujetos deben ser estudiados no sólo durante el período de estrés sino también tras el cese de éste.

Además, no existen criterios unificados que incluyan un punto de corte de la concentración plasmática de glucosa para su diagnóstico en el momento agudo, variando éste en los distintos estudios entre 110 y 200 mg/dl (40, 44, 49, 50). Recientemente, la Endocrine Society junto con la ADA, la Sociedad Americana del Corazón y la Sociedad Europea de Endocrinología publicaron unas guías de práctica clínica sobre el manejo de la hiperglucemia en el hospital, y se definió el punto de corte de la glucemia plasmática para considerar hiperglucemia en el ámbito hospitalario en sujetos sin diabetes conocida en 140 mg/dl (51).

La PTOG realizada poco tiempo después del alta se considera la prueba de elección para la re-evaluación de los sujetos que han presentado hiperglucemia durante la estancia hospitalaria, pero su uso no está lo suficientemente extendido. Algunos autores propusieron la medición de la HbA1c como herramienta diagnóstica para distinguir a los sujetos con una hiperglucemia transitoria de los sujetos con una diabetes desconocida en el momento agudo de la enfermedad (44). En este sentido, Greci y col. describieron que una HbA1c por encima de 6% tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75% para detectar diabetes entre los sujetos hospitalizados con una glucemia al ingreso por encima de 126 mg/dl y sin historia previa de diabetes (52). Actualmente, se recomienda la medición de la HbA1c en todos los pacientes hospitalizados sin diabetes conocida que presenten glucemias superiores a 140 mg/dl (51).

La asociación entre daño agudo e hiperglucemia fue descrita por primera vez a finales del siglo XIX por Claude Bernard (53). “Diabetes de estrés” o “diabetes

traumática” fueron términos que aparecieron posteriormente para describir esta situación. En un principio se postuló que la hiperglucemia que aparecía durante el daño se producía para compensar la pérdida de volumen, promoviendo la salida de fluido celular al espacio intravascular. Esta hipótesis evolucionó posteriormente, considerándose la hiperglucemia como un mecanismo que garantizaba la llegada de glucosa a tejidos esenciales como el cerebro y el sistema inmune. Así, clásicamente la hiperglucemia en sujetos críticos sin diabetes conocida se consideraba una respuesta adaptativa al estrés, y por tanto no se creía que tuviese repercusión en el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, desde hace unos años son muchos los estudios que han demostrado un aumento de la morbilidad y la mortalidad en sujetos sin diabetes con hiperglucemia atendidos en UCIs tanto médicas (54, 55), incluyendo patologías específicas como síndrome coronario agudo (SCA) (56-59), como quirúrgicas (60-62). Este hecho ha propiciado un interés creciente acerca de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la hiperglucemia de estrés, así como de su manejo clínico y su tratamiento.

En el entorno hospitalario existen una serie de factores que van a intervenir en el desarrollo de hiperglucemia de estrés (49), entre ellos se encuentran la predisposición del paciente (reserva pancreática y resistencia a la insulina), la propia enfermedad (que se asocia a liberación de hormonas contrarreguladoras y citoquinas) y los tratamientos administrados (entre los que se incluyen corticoides, catecolaminas, nutrición parenteral total (63) y nutrición enteral (64)).

Durante la enfermedad aguda existe un exceso de liberación de hormonas contrarreguladoras y una sobreproducción de citoquinas inflamatorias como interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que dan lugar a una serie de alteraciones metabólicas (figura 6, figura 7) (65):

- Incremento de la producción hepática y renal de glucosa debido fundamentalmente al aumento de la gluconeogénesis.
- Aumento de la captación de glucosa no mediada por insulina a nivel muscular a través de los transportadores de glucosa tipo 1 (GLUT-1).

- Incremento del metabolismo intracelular oxidativo de la glucosa (a través del ciclo de Krebs) en detrimento del no oxidativo (glucogenogénesis) en el tejido muscular.
- Aparición de resistencia a la insulina, que se define como la situación en la que una concentración normal de insulina produce una menor respuesta biológica (66). En esta situación, la insulina es incapaz de suprimir la glucogenogénesis hepática (67) y también existe una disminución de la captación periférica de glucosa mediada por la insulina. Éste es el resultado de alteraciones en la unión del receptor de la insulina, defectos en el proceso de señalización postreceptor y de una regulación a la baja del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4) presente en las células musculares. En general, no están bien establecidos los mecanismos por los cuales las vías de transducción de la señal de la insulina y/o la expresión y función de GLUT-4 están alterados en los sujetos con enfermedades críticas (67).
- Incremento de la lipólisis y de la proteólisis, lo que se traduce en una elevación de los ácidos grasos libre (AGL) circulantes en sangre.

Figura 6. Metabolismo de la glucosa durante la hiperglucemia de estrés (49).

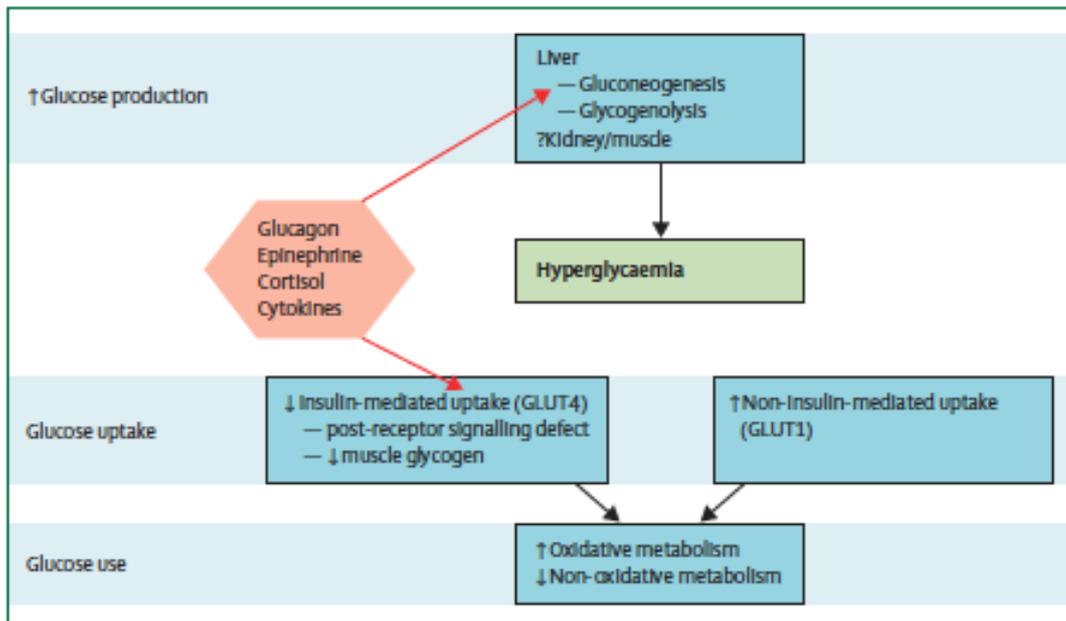
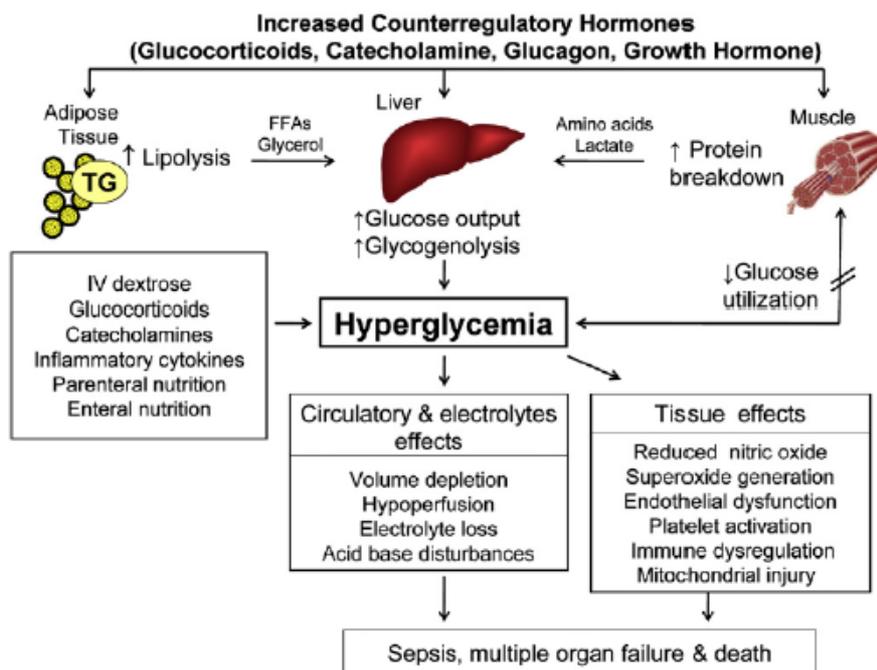


Figura 7. Patogenia de la hiperglucemia de estrés (44).



5 Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 en sujetos con enfermedad arterial coronaria

5.1 Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

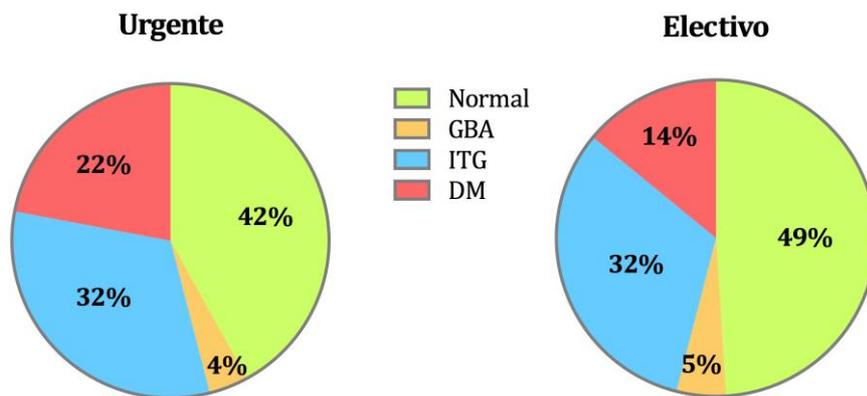
La diabetes mellitus es un importante factor de riesgo de EAC (68) y de muerte por ECV (69). Además, otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado conocidas también como categorías elevadas de riesgo de diabetes (GBA e ITG) se han asociado igualmente con un incremento del riesgo de desarrollar ECV (70, 71).

Por tanto, es de especial interés estudiar el porcentaje de sujetos con EAC que presentan diabetes o alguna alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, para conocer la magnitud del problema y poder diseñar estrategias para la correcta identificación y tratamiento de este grupo de sujetos.

Así, para conocer la prevalencia de diabetes y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en sujetos con EAC, la Sociedad Europea de Cardiología diseñó una encuesta (“The Euro Heart Survey on diabetes and the heart”) en la participaron 25 países europeos y se incluyeron 4.196 sujetos con EAC. La evaluación del estado del metabolismo hidrocarbonado se realizó mediante una PTOG en aquellos sujetos sin diabetes conocida. “The Euro Heart Survey on diabetes and the heart” (72) demostró que, en los sujetos con EAC, es más frecuente encontrar alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado que un metabolismo hidrocarbonado normal. Los sujetos incluidos tenían una media de 66 años, un 71% eran varones y tenían un índice de masa corporal (IMC) medio de 27 kg/m². En el 42,5% de los casos el motivo de inclusión en el estudio fue un ingreso hospitalario urgente por un SCA, y en el 57,5% restante fue la asistencia electiva, bien por un ingreso programado (40%) o bien por atención ambulatoria (60%) por sospecha de EAC. De toda la muestra, el 31% de los sujetos tenían diabetes conocida. Dentro de los pacientes sin diabetes conocida previamente, solo el 42% en el grupo de pacientes que ingresaron de forma urgente, y el 49% en el grupo de asistencia electiva no presentaron

ninguna alteración del metabolismo hidrocarbonado. Los resultados de la PTOG en ambos grupos se muestran en la figura 8.

Figura 8. Resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa en sujetos sin diabetes conocida y con enfermedad arterial coronaria según el tipo de ingreso. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart (72).



Resultados similares a los obtenidos en “The Euro Heart Survey on diabetes and the heart” en cuanto a la elevada prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en sujetos con EAC se han replicado en distintos estudios realizados en Asia (73, 74) y otros países europeos (75-77), incluido España (78).

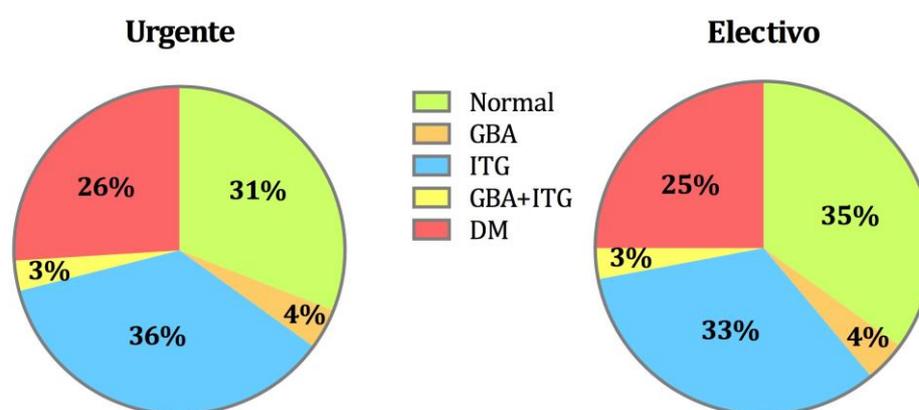
A continuación vamos a describir algunos de los trabajos de prevalencia de diabetes en pacientes con EAC:

En un estudio prospectivo llevado a cabo en Asturias, de la Hera y col. (78) incluyeron a 662 pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) con una edad media de 66 años, un 80% eran varones. En los sujetos incluidos que no tenían un diagnóstico previo de diabetes, se evaluó la situación del metabolismo hidrocarbonado 15 días después de la ICP mediante la realización de una PTOG. Los autores describieron una prevalencia de diabetes conocida en la muestra del 28,8%, de nuevos casos de diabetes del 16,2%, de GBA del 1% y de ITG del 24,5%.

En Alemania, Lankisch y col. (75) realizaron un estudio para evaluar la prevalencia de diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en sujetos que se iban a someter a una ICP de forma programada. Para ello, incluyeron a 141 sujetos sin alteraciones del metabolismo hidrocarbonado conocidas (edad media 64 años, 67% varones, IMC medio 27 kg/m²), a los que se les realizó una PTOG. La PTGO mostró que un 22,7% de los sujetos tenían diabetes y un 40,4% alguna otra alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.

“The China Heart Survey” (73) es un estudio multicéntrico desarrollado en China que incluyó a 3.513 sujetos hospitalizados por EAC (edad media 69 años, 67% varones, IMC medio 24,4 kg/m²), de los cuales un 35% eran ingresos urgentes y el resto ingresos programados. La prevalencia de diabetes conocida fue del 34% entre los sujetos hospitalizados de forma urgente y del 32,2% entre los sujetos con un ingreso programado. Los resultados de la PTOG realizada a los sujetos sin diagnóstico previo de diabetes se muestra en la figura 9.

Figura 9. Resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa en sujetos sin diabetes conocida y con enfermedad arterial coronaria según el tipo de ingreso. The China Heart Survey (73).



En un trabajo realizado en India (74) en 146 sujetos hospitalizados por SCA y sin diabetes conocida (edad media 55 años, 83% varones, IMC medio 25 kg/m²), se evaluó la situación del metabolismo hidrocarbonado mediante la determinación de

la glucemia plasmática casual al ingreso, la HbA1c plasmática durante el ingreso y mediante la realización de una PTOG durante el ingreso y a los 1-2 meses tras el alta. Los autores encontraron que, durante el ingreso hospitalario, solo el 16,4% de los sujetos fueron clasificados como normales, mientras que un 45,9% fue diagnosticado de GBA y/o ITG y un 37,7% de diabetes. Dentro de los sujetos con diabetes, los autores distinguieron dos grupos: el primero estaba formado por aquellos pacientes con niveles de HbA1c por encima o iguales a 6%, que eran considerados como casos de diabetes no conocida previamente; y el segundo lo formaban aquellos pacientes con HbA1c por debajo de 6% que eran considerados como casos de diabetes de estrés. La tabla 6 muestra los resultados de la PTOG realizada tras el alta hospitalaria. Todos los pacientes catalogados como diabetes desconocida durante el ingreso confirmaron el diagnóstico de diabetes en la PTOG que se realizó tras el alta, mientras que sólo el 16,7% de todos los casos de diabetes de estrés tuvieron un resultado de diabetes en la PTOG.

Tabla 6. Estado del metabolismo hidrocarbonado al ingreso y tras el alta en sujetos sin diabetes conocida hospitalizados por enfermedad arterial coronaria en el estudio de Ramachandran y col. (74)

	Ingreso Total	Tras el alta		
		Normal	ITG	DM
GBA y/o ITG	63 (68,5)	36 (51,1)	23 (36,5)	4 (6,3)
DM desconocida	11 (12,0)	-	-	11 (100)
DM estrés	18 (19,6)	3 (16,7)	12 (66,7)	3 (16,7)

DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa.

Los datos se expresan como n y proporciones (%).

En otro trabajo reciente (79) se evalúa la asociación entre la hiperglucemia (glucemia plasmática igual o superior a 140 mg/dl) en el momento del ingreso en 10.499 pacientes hospitalizados por IAM sin diabetes conocida en un hospital de

EEUU con el desarrollo de diabetes seis meses después. El diagnóstico de diabetes en la re-evaluación a los seis meses se realizó revisando los códigos diagnósticos de la historia clínica, la prescripción de algún fármaco hipoglucemiante y el valor de la HbA1c determinada durante o después del ingreso igual o superior a 6,5%. De los pacientes estudiados, el 16,8% presentaron hiperglucemia al ingreso; éstos tuvieron una edad más avanzada, un mayor porcentaje diagnósticos de IAM con elevación del segmento ST al ingreso y una puntuación más elevada en la escala de riesgo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) que los que no presentaron hiperglucemia al ingreso. De todos los sujetos estudiados, 651 pacientes (6,2%) tuvieron diabetes seis meses después. La mayoría de los pacientes que desarrollaron diabetes eran pacientes que habían tenido hiperglucemia al ingreso (11,8% vs. 5,1%, $p<0,001$). De hecho, la hiperglucemia al ingreso se asoció de forma significativa a un mayor riesgo de diabetes seis meses después (OR 2,54, IC 95% 2,15-3,06). Entre los pacientes sin código diagnóstico de diabetes a los seis meses, un 41% tenían cifras de HbA1c iguales o superiores a 6,5%, por lo que podrían tratarse de casos de diabetes desconocida.

5.2 Incidencia diabetes mellitus tipo 2

Por el contrario, los estudios de incidencia de diabetes en los sujetos con EAC son escasos.

En un estudio observacional realizado en Finlandia (80), se evaluó la incidencia de nuevos casos de diabetes durante cinco años en pacientes entre 35 y 64 años sin diagnóstico previo de diabetes que habían sufrido el primer infarto agudo de miocardio (IAM) y que estaban registrados en el registro FINMONICA/FINAMI (n=2.632). El diagnóstico de diabetes en la re-evaluación a los cinco años se basó en la prescripción de fármacos hipoglucemiantes en el Registro Nacional de la Seguridad Social. De los 2.632 sujetos incluidos en el estudio, 98 recibieron fármacos hipoglucemiantes en el plazo de cinco años tras el primer IAM. Además la incidencia de diabetes en estos sujetos se comparó con la de un grupo control formado por los participantes sin EAC de la cohorte FINRISK. El riesgo de desarrollar diabetes fue 2,3 veces superior (IC 95% 1,6-3,4) en los varones con un IAM que en controles, y 4,3 veces superior (IC95% 2,4-7,5) en mujeres.

Mozaffarian y col. (81) estudiaron la incidencia de nuevos casos de diabetes en 8.291 pacientes italianos que habían presentado un IAM en los tres meses previos a la inclusión en el estudio y que no tenían un diagnóstico previo de diabetes. La evaluación de la situación del metabolismo hidrocarbonado tanto inicialmente como en la valoración posterior, se realizó mediante acceso al historial médico de cada paciente (diagnóstico de diabetes y fármacos hipoglucemiantes) y mediante la determinación de una glucemia plasmática en ayunas. Se consideró GBA si la glucemia plasmática en ayunas estaba entre 110 y 125 mg/dl y no existía diagnóstico de diabetes o consumo de fármacos hipoglucemiantes; y se consideró diabetes si la glucemia en ayunas era igual o superior a 126 mg/dl o si existía diagnóstico de diabetes o el paciente recibía tratamiento hipoglucemiante. Durante una media de seguimiento de 3,2 años, 998 individuos (12%) desarrollaron diabetes (incidencia 37 casos por 1.000 personas-año). Si se excluyen los sujetos que inicialmente presentaron una GBA, la incidencia de GBA y/o diabetes fue de 123

casos por 1.000 personas-año. Los factores clínicos que se asociaron de forma independiente al desarrollo de diabetes o de GBA fueron la edad más avanzada, la presencia de HTA, el consumo de beta-bloqueantes, diuréticos y estatinas (protectores). Los factores de estilo de vida que se asociaron de forma independiente al desarrollo de diabetes fueron un IMC más alto, una mayor ganancia ponderal durante el seguimiento, el tabaquismo activo, una baja adherencia al patrón de dieta mediterráneo y el consumo de más de un litro de vino al día.

En España, de la Hera y col. (82) han publicado recientemente los resultados de incidencia de DM2 en 191 sujetos con cardiopatía isquémica y que habían participado en el estudio de prevalencia de diabetes (78) una media de tres años antes. De estos 191 sujetos, 87 tenían inicialmente una PTOG normal y 104 una GBA y/o ITG. El resultado de la PTOG realizada en la re-evaluación mostró que 68 sujetos seguían manteniendo un metabolismo hidrocarbonado normal, 98 tenían GBA y/o ITG y 25 habían desarrollado diabetes. La incidencia de diabetes en este estudio fue de 43,6 casos por 1.000 personas-año, y fue distinta ente los sujetos que inicialmente tenían un metabolismo hidrocarbonado normal (11,5 casos por 1.000 personas-año) de los que tenían GBA y/o ITG (70,5 casos por 1.000 personas-año). Los factores de la evaluación inicial que se asociaron de forma estadísticamente significativa en un modelo multivariante con el desarrollo de diabetes tres años después fueron la glucemia a los 120 minutos de la PTOG por encima de 140 mg/dl (OR 7,66; IC95% 2,23-26,27), la HbA1c superior a 5,5% (OR 6,85; IC95% 1,48-31,69), los niveles de triglicéridos por encima de 104 mg/dl (OR 7,38; IC95% 1,72-31,75) y el tener antecedentes de enfermedad vascular no coronaria (OR 13,45; IC95% 2,99-60,54).

6 Métodos diagnósticos y de cribado de diabetes mellitus en sujetos con enfermedad arterial coronaria

Los criterios diagnósticos actuales de diabetes se basan en el nivel de glucemia en el que aparece la retinopatía; sin embargo, las complicaciones macrovasculares como la EAC, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica se desarrollan con niveles de glucemia considerados normales, de modo que, usando los criterios diagnósticos actuales, estas complicaciones están presentes en muchas ocasiones cuando se hace el diagnóstico de DM2.

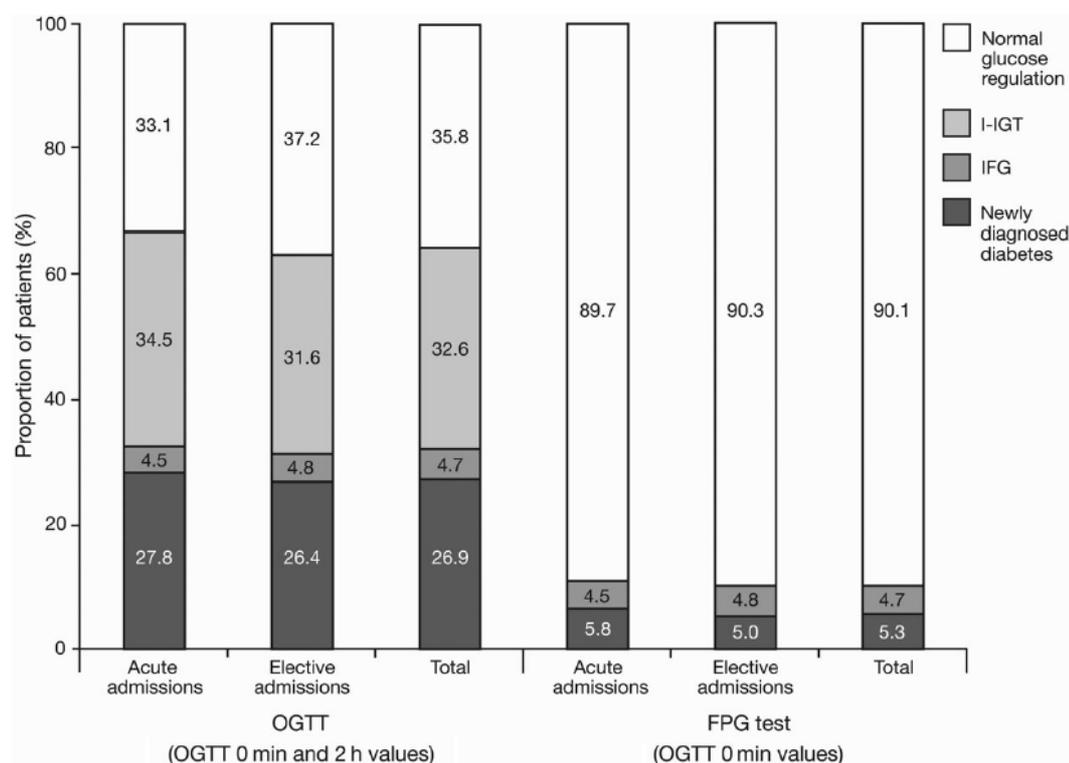
La prevalencia de diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado no conocidas previamente y que no reciben tratamiento son muy frecuentes entre los pacientes con EAC, tal y como se ha comentado en el apartado anterior. Además la hiperglucemia en sujetos sin diabetes conocida se ha asociado a una mayor mortalidad tanto intrahospitalaria como a un año de seguimiento tras un IAM (56). Por tanto es de especial interés identificar correctamente y de forma precoz a estos sujetos para instaurar un tratamiento adecuado. Las herramientas para detectar nuevos casos de diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica se podrían agrupar en cuatro: la glucemia casual al ingreso, la glucemia en ayunas durante la estancia en planta, la HbA1c durante el ingreso y la PTOG realizada durante el ingreso o al alta (83).

El trabajo multicéntrico realizado en China, “The China heart survey” (73), para evaluar la prevalencia de diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con EAC puso de manifiesto que la utilización solamente de la glucemia en ayunas para el diagnóstico de diabetes en sujetos con EAC podría dejar sin diagnosticar a más de dos tercios de los sujetos (figura 10).

Del mismo modo, Saley y col. (84) mostraron, en un estudio realizado en 1.040 pacientes que se sometieron a una angiografía coronaria por sospecha de EAC, que en más del 70% de los nuevos casos de diabetes descubierta mediante la

realización de una PTOG tras la coronariografía, el diagnóstico se estableció por una glucemia a los 120 minutos de la PTGO igual o superior a 200 mg/dl y no por una elevación de la glucemia en ayunas.

Figura 10. Comparación del diagnóstico del metabolismo hidrocarbonado según el resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa y la glucosa plasmática en ayunas en sujetos con enfermedad arterial coronaria “The China Heart Survey” (73).



La PTOG, por tanto, se considera la prueba “gold standard” para evaluar el estado del metabolismo hidrocarbonado en este grupo de pacientes (83, 85), sin embargo tiene inconvenientes como el mayor consumo de tiempo, el gasto más elevado y la variabilidad de la técnica, entre otros. El momento en el que se debe realizar también es controvertido, ya que el estrés relacionado con la hospitalización podría afectar a las medidas de glucemia (tanto al resultado de la glucemia plasmática en ayunas como al de la PTOG) (74, 86).

Para evaluar el posible efecto del estrés sobre los valores de glucemia en pacientes hospitalizados por un IAM, Lankisch y col. (86) estudiaron a 96 pacientes que ingresaron de forma consecutiva por un IAM mediante una PTOG durante el ingreso hospitalario y otra a los tres meses tras el alta. Encontraron que en la PTOG realizada durante el ingreso, 32% obtuvieron un resultado de diabetes y el 47% de GBA y/o ITG. En la re-evaluación ambulatoria a los tres meses, se redujo la frecuencia de diagnósticos de diabetes y GBA y/o ITG, de modo que los sólo un 26% tuvieron GBA y/o ITG y un 31% diabetes.

Así mismo, en un estudio realizado en India, Ramachandran y col. (74) encontraron que sólo el 16,7% de todos los casos de diabetes de estrés durante el ingreso hospitalario por un SCA tuvieron un resultado de diabetes en la PTOG realizada entre uno y dos meses después del alta hospitalaria.

Por el contrario, Wallander y col. (87), que también estudiaron las diferencias en el resultado de la PTOG realizada en 122 pacientes hospitalizados por IAM en tres momentos distintos (durante el ingreso hospitalario, a los tres meses tras el alta y a los 12 meses tras el alta), concluyeron que la PTOG realizada al ingreso se podría utilizar para diagnosticar diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Sus resultados mostraron que de los 42 sujetos con una PTOG de diabetes al ingreso, cinco tenían una PTOG normal a los tres meses, 14 tenían un resultado de GBA y/o ITG y 23 seguían manteniendo diabetes. En la PTOG realizada a los 12 meses, tres sujetos tuvieron un resultado normal, 12 (29% de los inicialmente catalogados como diabetes) tuvieron GBA y/o ITG y 27 (63% de los inicialmente catalogados como diabetes) diabetes.

Respecto a la capacidad diagnóstica de la HbA1c en pacientes hospitalizados por EAC, de Mulder y col. (88) en un trabajo reciente, evaluaron a 130 sujetos sin diabetes conocida hospitalizados de forma urgente por un SCA y que presentaron una glucemia al ingreso por encima de 140 mg/dl. Al tercer día del ingreso, 109 sujetos se sometieron a una PTOG y a la determinación de una glucemia plasmática en ayunas y una HbA1c. Se evaluó la sensibilidad y la especificidad de la glucemia en al ingreso, de la glucemia en ayunas y de la HbA1c para diagnosticar diabetes según

los resultados de la PTOG. Los autores encontraron que una glucemia plasmática al ingreso igual o superior a 200 mg/dl tenía una sensibilidad del 16% y una especificidad del 98% para diagnosticar diabetes, mientras que la glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dl tenía una sensibilidad del 37% y una especificidad del 100%. Respecto a la HbA1c, un valor igual o superior a 6,5% presentó una sensibilidad del 29% y una especificidad del 100%.

En el estudio de Doerr y col. (89) se observó una baja sensibilidad (sensibilidad 15%, especificidad 99,5%) de la HbA1c con un punto de corte de 6,5% determinada durante el ingreso para la realización de una angiografía coronaria en 1.015 sujetos comparado con el resultado de la PTOG realizada en las 24 horas posteriores a la coronariografía para el diagnóstico de diabetes.

En otro estudio de de la Hera y col. (90) se evaluó la eficacia de la HbA1c comparada con la PTOG, y se validó un modelo para seleccionar a pacientes con EAC para la realización de una PTOG. En el estudio participaron 338 pacientes hospitalizados por EAC y sin diabetes conocida. En los sujetos estudiados, solo 26 de los 79 (33%) nuevos casos de diabetes fueron diagnosticados utilizando los criterios de la glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl y de la HbA1c igual o superior a 6,5%. Sin embargo, la PTOG diagnosticó el 67% de los casos de diabetes. Como el uso de la PTOG en la práctica clínica habitual está limitado por los inconvenientes antes descritos, los autores proponen un modelo para la selección de pacientes con EAC en los que, si no se hiciese la PTOG, la diabetes quedaría sin diagnosticar. El modelo que los autores describen estaría formado por la glucemia basal superior a 100 mg/dl, la HbA1c por encima de 6,1%, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo de 45%, la edad superior a 65 años y el antecedente de enfermedad vascular no coronaria. Cuando el punto de corte de HbA1c se redujo a 6,1%, los autores encontraron que la HbA1c fue uno de los predictores más potentes para detectar diabetes desconocida (OR 5,8; IC 95% 1,5-21,7; $p=0,009$).

7 Depresión, ansiedad y calidad de vida en pacientes con patología cardiaca

7.1 Depresión y ansiedad

La depresión es un problema mayor de salud pública y uno de los principales predictores de discapacidad funcional y mortalidad, y acarrea elevados costes tanto en Estados Unidos como en Europa (91, 92). Tiene una prevalencia alta en la población general, que se estima entre el 8 y el 12%, según los países estudiados (93).

Los síndromes depresivos están definidos en el tratado *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV)* e incluyen los siguientes diagnósticos: depresión mayor, trastornos distímicos, trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo y depresión menor.

A pesar de su elevada prevalencia, hasta el 50% de los casos de depresión pueden permanecer sin diagnosticar y tratar (94). Son pocos los pacientes que discuten directamente los síntomas de depresión con su médico (95), y hasta 2/3 de ellos refieren solo sintomatología somática como cefaleas o dolor crónico, lo que dificulta el diagnóstico (96). La depresión sin tratamiento se ha asociado a una peor calidad de vida (97), a un peor pronóstico cuando la depresión aparece junto a otras enfermedades (98) y a una mayor mortalidad (99). De ahí la importancia que han ganado las herramientas de cribado de depresión para identificar de forma precoz a los sujetos con depresión. Entre estas herramientas se incluyen los cuestionarios Patient Health Questionnaire (PHQ) -9, PHQ-2, Beck Depression Inventory (BDI) y la escala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), entre otros.

En sujetos con enfermedades crónicas la prevalencia de depresión es muy superior a la de la población general y puede alcanzar hasta el 25% (100). Dentro de

las enfermedades crónicas, la depresión es más frecuente en pacientes con enfermedades que afectan al sistema nervioso central como enfermedad de Parkinson o accidente cerebrovascular (ACV) (101, 102), en pacientes con diabetes (103, 104), enfermedades cardiovasculares (105-109) y cáncer (110).

Una revisión reciente sobre la depresión en pacientes con EAC (105) muestra que la prevalencia de síntomas depresivos en estos sujetos oscila entre el 20 y el 30%, y el diagnóstico de depresión según los criterios del DSM-IV es de alrededor del 15%. En otro trabajo se muestra que la depresión es aproximadamente tres veces más frecuente en pacientes tras sufrir un IAM que en la población general (106). Hasta el 15-20% de los sujetos hospitalizados por un IAM cumplen criterios diagnósticos de depresión mayor del DSM-IV, y una proporción aún superior presentan síntomas depresivos (107-109). La prevalencia estimada de depresión en pacientes hospitalizados por angina inestable, para la realización de una angiografía coronaria, por una cirugía coronaria o por una cirugía valvular es similar a la encontrada en los pacientes con IAM (111, 112). Sin embargo, en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca, la prevalencia de depresión es aún mayor, oscilando entre el 13% y el 75%, dependiendo del método utilizado para evaluarla (113).

La depresión empeora el pronóstico cardiovascular, especialmente en la EAC (114). Frasure-Smith y col. (115) encontraron que el riesgo relativo de muerte en los pacientes con depresión durante los 18 meses siguientes a un evento cardiaco era el doble que en los pacientes sin depresión. Myers y col. mostraron un incremento en la tasa de re-hospitalización y mayor dificultad para modificar hábitos de vida como el ejercicio físico y el hábito tabáquico en pacientes con depresión tras un IAM (116). En pacientes con fallo cardiaco la depresión también se considera un predictor de mal pronóstico con incremento de la probabilidad de re-hospitalización, discapacidad funcional y aumento de la mortalidad (113).

Por otro lado, la depresión se considera un factor de riesgo independiente para EAC (114). El estudio multicéntrico INTERHEART (117) puso de manifiesto la relación entre la enfermedad psicológica y la EAC y resaltó la importancia del estrés

psicosocial (en el que se incluye la depresión) como factor de riesgo de ECV. Posteriormente, otros trabajos que estudiaron la relación entre la depresión y los eventos cardiacos en sujetos sin patología cardiaca previa han confirmado esa asociación y además encontraron una relación dosis-respuesta en la misma, es decir que a mayor severidad de los síntomas depresivos con más gravedad y precocidad ocurrían los eventos cardiovasculares (118, 119).

Además de la depresión, se ha descrito un amplio rango de factores psicosociales, entre los que se incluye la ansiedad, y que están relacionados con el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis y la enfermedad cardiaca. Aunque la depresión es la patología psiquiátrica que se ha estudiado con mayor profundidad en cuanto a su relación con la patología cardiaca, existen también algunos trabajos que mostraron que la ansiedad era un factor de riesgo de EAC en población sin enfermedad cardiovascular previa (120, 121). Sin embargo, la ansiedad raras veces aparece de forma aislada, sino que suele acompañar a un proceso depresivo. Además existe una fuerte correlación entre la intensidad de los síntomas ansiosos y depresivos, por lo que estas dos patologías también se podrían evaluar conjuntamente (122).

Por este efecto deletéreo de la depresión sobre el pronóstico de los pacientes con EAC, en 2008 la Sociedad Americana del Corazón junto con la Sociedad Americana de Psiquiatría elaboraron una guía en la que recomendaron realizar un despistaje de síntomas depresivos en todos los pacientes con EAC e iniciar un tratamiento adecuado para la misma (123). La herramienta “gold standard” para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor es la entrevista estructurada para evaluar los criterios diagnósticos DSM-IV. Como no es práctico realizar una entrevista estructurada a todos los pacientes con cardiopatía isquémica, se han utilizado varias escalas de despistaje que han sido validadas en pacientes con cardiopatía (124), entre las que se encuentran los cuestionarios PHQ-9, PHQ-2, y en los pacientes hospitalizados la escala HADS.

La escala HADS fue desarrollada por Zigmond y Snaith (125) en 1983 con el objetivo de diseñar una herramienta segura, válida y práctica para identificar las dos

formas más frecuentes de alteraciones psicológicas en los pacientes hospitalizados: la depresión y la ansiedad. Está formada por 14 ítems divididos en dos subescalas que miden síntomas de depresión y ansiedad respectivamente. Este cuestionario no incluye preguntas sobre sintomatología somática, por lo que los síntomas de depresión y ansiedad no son confundidos con síntomas relacionados con la enfermedad de base. Puntuaciones de 11 o mayores en alguna o las dos subescalas indican sintomatología patológica de depresión y/o ansiedad. Puntuaciones de 8 a 10 en alguna o las dos subescalas indican sintomatología límite de depresión y/o ansiedad (125).

La escala HADS se considera una herramienta importante como despistaje de síntomas ansiosos y depresivos en el ámbito hospitalario y ha sido validada por numerosos estudios (126). Se ha traducido a más de 30 idiomas y se utiliza ampliamente en hospitales, sobre todo en Europa. En el ámbito de la Cardiología también existe suficiente evidencia que apoya el uso de esta herramienta para evaluar la presencia de síntomas de depresión y ansiedad en pacientes con cardiopatía isquémica (127-131). A continuación se detallan algunos trabajos:

- En un estudio realizado en 79 pacientes hospitalizados por cardiopatía isquémica para evaluar la eficacia del cuestionario HADS para identificar síntomas de depresión en este grupo de pacientes, se objetivó que el área bajo la curva ROC de la subescala HADS-depresión fue 0,81 para diagnosticar síntomas depresivos comparado con el PRIME-MD Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD), que es una herramienta validada de acuerdo a los criterios DSM-IV (127).

- En un ensayo clínico aleatorizado diseñado para estudiar el efecto de dos programas de rehabilitación cardíaca (durante el ingreso hospitalario vs. ambulatorio) comparados con un grupo control que no recibió rehabilitación, en pacientes que han sufrido un primer IAM, se evaluó la presencia de síntomas de depresión y ansiedad mediante el cuestionario HADS (129). Cien pacientes fueron incluidos en el estudio en las primeras 72 horas tras sufrir un IAM y se siguieron durante un año. La media en la puntuación de cada una de las subescalas obtenida durante el ingreso hospitalario osciló entre 4 y 5 para cada uno de los grupos de

estudio (tabla 7). Durante el seguimiento, los grupos que recibieron rehabilitación cardiaca tanto durante el ingreso hospitalario como al alta redujeron la puntuación en las dos subescalas, mientras que los pacientes del grupo control la incrementaron (figura 11).

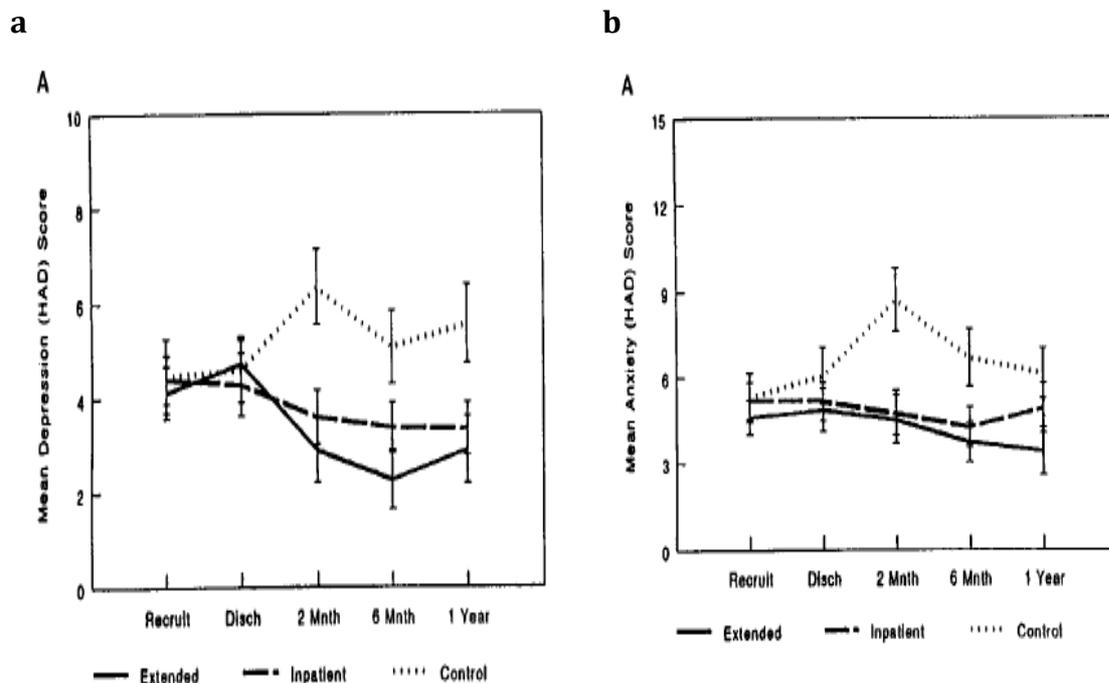
Tabla 7. Puntuación media en el cuestionario HADS en pacientes hospitalizados por IAM durante el ingreso (129).

	Rehabilitación ingreso	Rehabilitación ambulatoria	Control
HADS-D (puntos)	4,13±3,00	4,43±2,95	4,60±4,22
HADS-A (puntos)	4,62±3,21	4,82±3,65	5,73±4,96

HADS-A: hospital anxiety and depression scale – ansiedad. HADS-D: hospital anxiety and depression scale – depresión.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

Figura 11. Evolución de la puntuación media en la escala HADS-Depresión (a) y en la escala HADS-Ansiedad (b) tras un año de seguimiento en pacientes con IAM sometidos a distintos programas de rehabilitación cardiaca (129).



- Mayou y col (130) evaluaron la depresión y la ansiedad como predictores de mortalidad y de calidad de vida a un año de seguimiento en 347 pacientes con un IAM. La presencia de síntomas de depresión y ansiedad se evaluó mediante el cuestionario HADS. Durante el ingreso, un 18,5% de los participantes presentaron una puntuación patológica en la escala HADS-ansiedad y un 7,6% en la escala HADS-depresión. La puntuación media obtenida en la escala HADS-ansiedad fue de 6,6 y en la escala HADS-depresión fue 4,7. Los síntomas de depresión y ansiedad no se asociaron en este trabajo con mayor mortalidad a un año, pero sí a peor calidad de vida en todas las dimensiones del cuestionario de calidad de vida Short Form 36 (SF-36) y a mayor dificultad para realizar cambios en el estilo de vida.

- En otro estudio realizado en el Reino Unido que incluyó 335 pacientes hospitalizados por IAM y a los que se les pasó el cuestionario HADS en tres momentos distintos (una semana, seis semanas y seis meses tras el IAM), se encontró una puntuación en la subescala de depresión en rango patológico en el 6% de los participantes en la primera semana tras el IAM y esta proporción se mantuvo alrededor del 5% en las dos evaluaciones posteriores. La puntuación en la subescala de ansiedad en rango patológico apareció en el 15% en de los participantes en la primera semana tras el IAM, y luego se redujo a 10% en las evaluaciones a las seis semanas y a los seis meses (128). La puntuación media obtenida en cada subescala en cada evaluación se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Puntuación media en el cuestionario HADS en cada una de las evaluaciones en pacientes hospitalizados por IAM (128).

	1 semana	6 semanas	6 meses
HADS-D (puntos)	4,29±3,46	3,42±3,31	3,49±3,45
HADS-A (puntos)	6,09±4,09	5,21±3,89	5,18±4,17

HADS-A: hospital anxiety and depression scale – ansiedad. HADS-D: hospital anxiety and depression scale – depresión.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

7.2 Calidad de vida

Hasta bien mediados del siglo XX el concepto de salud que se tenía era negativo, es decir, se poseía salud cuando no se estaba enfermo. Sin embargo, este concepto empezó a cambiar y a considerarse la salud en un sentido holístico y positivo, comprendiendo todos los aspectos del ser humano tanto de forma individual como colectiva. La OMS emitió en 1946 la definición de salud en la que se consideraba a ésta como “el completo bienestar físico, psíquico y social y no solo la ausencia de enfermedad o achaque”. En 1980, Milton Terris modificó la definición de la OMS y definió la salud como “un estado de bienestar físico, mental y social con capacidad de funcionamiento y no sólo la ausencia de enfermedad o achaque”. En este concepto la salud tiene dos polos, uno subjetivo, la sensación de bienestar, y otro objetivo y medible, la capacidad de funcionamiento.

Al igual que el concepto de salud ha cambiado, los objetivos terapéuticos en las enfermedades crónicas, entre ellas la patología cardíaca, se han modificado para adaptarse a esta nueva definición de salud, y ya no se limitan exclusivamente a intentar reducir la morbilidad y la mortalidad, sino que incluyen también medidas para la optimización de la calidad de vida de los pacientes (123, 132).

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un concepto multidimensional que engloba aspectos de la salud física y también de la salud mental, las relaciones sociales, la satisfacción con el tratamiento y las preocupaciones sobre el futuro (133). El propósito fundamental de la utilización y medición de la CVRS consiste en proporcionar una evaluación más completa, integral y válida del estado de salud de un individuo o grupo, y una valoración más precisa de los posibles beneficios y riesgos que puedan derivarse de la atención médica (134).

Existen una amplia variedad de herramientas validadas para medir la CVRS, que podemos agrupar en tres categorías: aquellas que evalúan la CVRS en la población general, otras que analizan la CVRS en enfermos en general, y otras que

son específicas para una patología determinada como cáncer, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, e insuficiencia cardiaca, entre otras. En el primer grupo de herramientas para evaluar la CVRS se incluyen cuestionarios que son aplicables a todas las poblaciones, a sujetos sanos y enfermos. Estos instrumentos tienen la ventaja de permitir comparaciones entre distintas poblaciones, entre sujetos sanos y enfermos, por grupos de edad, etc. Entre estos cuestionarios se encuentra el Short Form 36 (SF-36).

El cuestionario de salud SF-36 es un cuestionario que evalúa la CVRS (135, 136) y es la adaptación realizada para España por Alonso y col (137) del SF-36 Health Survey (136). Está formado por 36 preguntas que exploran ocho dimensiones del estado de salud, que cubren dos áreas: salud física y mental. Las dimensiones se enumeran a continuación: función física (10 ítems), función social (2 ítems), rol físico (4 ítems), rol emocional (3 ítems), salud mental (5 ítems), vitalidad (4 ítems), dolor (2 ítems) y salud general (6 ítems). Las opciones de respuesta forman escalas que evalúan intensidad o frecuencia, oscilando el número de opciones de respuesta entre tres y seis, dependiendo del ítem. Para cada una de las ocho dimensiones, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esta dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). El cuestionario no ha sido diseñado para generar un índice global, pero sí permite el cálculo de dos puntuaciones resumen mediante la combinación de las puntuaciones de cada dimensión: media sumario física y mental. Los valores de referencia de cada una de las dimensiones del cuestionario SF-36 para la población general española han sido publicados por Alonso y col. (138).

Aunque el tiempo de administración del SF-36 oscila entre cinco y diez minutos, en determinados proyectos en los que se administra junto a otros instrumentos o en contextos con limitaciones de tiempo importante puede suponer una carga excesiva. La creación de los dos componente sumarios del SF-36 ofreció la oportunidad de desarrollar una versión reducida del cuestionario, el SF-12, que era capaz de reproducirlos y que podía contestarse en un tiempo medio aproximado de dos minutos. El SF-12 está formado por un subconjunto de 12 ítems del SF-36,

seleccionados mediante regresión múltiple (se seleccionaron uno o dos ítems de cada una de las dimensiones del SF-36), a partir de los cuales se construyen los componentes sumarios físico y mental del SF-12 como únicas puntuaciones. Recientemente, Vilagut y col. (139) han publicado los valores de referencia de los sumarios físico y mental para la población general española utilizando los cuestionarios SF-36 y SF-12. La media de la población española para el sumario de dimensiones físicas y para el sumario de dimensiones mentales fue de 50 y la desviación estándar 10. Sus autores, además, destacan la excelente validez de criterio del SF-12 en relación con el SF-36, dado que consigue explicar, para el sumario de dimensiones físicas como para el de dimensiones mentales, más del 90% de la variabilidad de las puntuaciones obtenidas de la versión original del instrumento.

Varios estudios han mostrado que los pacientes con patología cardiaca tienen una reducción de la calidad de vida (132, 140-142):

Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se estudia la relación entre la CVRS (evaluada mediante el cuestionario SF-36) y el riesgo de ingreso y de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular (141). Este trabajo incluyó 693 pacientes (edad media de 69 años y 62% de varones) con fibrilación auricular. La puntuación media obtenida en el sumario de dimensiones físicas fue de $38,4 \pm 6,1$ y en el sumario de dimensiones mentales de $40,8 \pm 5,3$. Sus autores encontraron que una puntuación más baja tanto en el sumario de dimensiones físicas como en el de dimensiones mentales predijeron un mayor riesgo de hospitalización. El riesgo de mortalidad fue superior en aquellos que presentaron una menor puntuación en el sumario de dimensiones físicas.

En el trabajo de Carels (140), en el que participaron 58 pacientes con insuficiencia cardiaca (edad media 67 años, varones 57%), se estudiaron los factores predictores de una peor calidad de vida en sujetos con insuficiencia cardiaca. La CVRS se evaluó a través del cuestionario del cuestionario Daily Assessment of Quality of Life (DAQL) y la presencia de síntomas depresivos a través del cuestionario BDI. Su autor encontró que la presencia de síntomas depresivos fue el

factor que predijo con más fuerza una peor calidad de vida, incluso por encima de factores clínicos como la fracción de eyección.

En un trabajo español que evalúa la CVRS en pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a dos procedimientos distintos de revascularización coronaria (angioplastia con balón vs. implantación de stent) se incluyeron 397 pacientes con EAC (142). Los participantes tenían una edad media de 63 años y un 71% eran varones. La CVRS se evaluó mediante el test SF-36 al ingreso hospitalario y en una re-evaluación un año después. La puntuación media obtenida en sumario de dimensiones físicas al inicio del estudio fue de 35 y en el sumario de dimensiones mentales fue de 45. A 347 pacientes se les implantó un stent y a 55 se les realizó una dilatación con balón. En general se objetivó un incremento de la puntuación en todas las dimensiones en los dos grupos de estudio tras un año de la ICP, de forma que la puntuación media en el sumario de dimensiones físicas superó los 40 puntos y el sumario de dimensiones mentales superó los 50 puntos.

En otro trabajo realizado en China, también en pacientes con cardiopatía isquémica, se evaluaron los factores predictores de la CVRS (132). Este estudio incluyó a 782 pacientes hospitalizados por un SCA (edad media 67 años, 68% varones) y la re-evaluación posterior se realizó a los siete meses del evento. La CVRS se evaluó mediante el cuestionario SF-36. Entre los factores que se estudiaron como posibles predictores de la CVRS estaban los síntomas de depresión y ansiedad, que se evaluaron mediante el cuestionario HADS. Al inicio del estudio, el 56% de los participantes tuvieron síntomas de ansiedad, el 46% síntomas de depresión y el 49% síntomas de depresión y ansiedad. La puntuación media al inicio del estudio en el sumario de dimensiones físicas osciló entre 45 y 56 (según los pacientes que mejoraron, empeoraron o no modificaron su CVRS en la re-evaluación posterior) y en el sumario de dimensiones mentales estuvo entre 71 y 48. Los síntomas de ansiedad y la puntuación basal en el sumario de dimensiones mentales eran predictores independientes de una puntuación más baja en el sumario de dimensiones mentales a los siete meses. El haber presentado un IAM fue un predictor independiente de una puntuación más baja en el sumario de dimensiones físicas.

8 Justificación

Este trabajo forma parte de un proyecto de evaluación clínica global de los pacientes hospitalizados en una planta de Cardiología del Hospital Regional de Málaga. En total, se han estudiado 604 sujetos mediante dos aproximaciones:

PARTE 1: Evaluación general de los sujetos hospitalizados en la planta de Cardiología, con especial atención a la presencia de síntomas de depresión y ansiedad y a la calidad de vida.

En esta parte del trabajo estudiamos a todos los pacientes hospitalizados en la planta de Cardiología de nuestro hospital durante un periodo de cinco meses. Esta evaluación no sólo incluye la valoración de factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes de enfermedad cardiovascular y diabetes, sino que también engloba aspectos psicológicos como la evaluación de síntomas de depresión y ansiedad, y la CVRS.

Cada vez adquieren mayor importancia la optimización del estado de salud y la percepción de salud de las personas en los sistemas asistenciales y en los protocolos de atención a pacientes con enfermedades crónicas, entre los que se incluyen a los pacientes con patología cardíaca. Por lo tanto, es de interés conocer la situación psicológica y la CVRS de estos pacientes durante el ingreso hospitalario, así como los factores asociados a la presencia de síntomas ansiosos o depresivos o a una peor calidad de vida. La identificación y el correcto abordaje y tratamiento de estos pacientes desde una perspectiva global ha demostrado tener efectos beneficiosos (123).

PARTE 2: Evaluación del metabolismo hidrocarbonado de los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología.

En esta segunda parte de nuestro trabajo nos centramos en estudiar un grupo específico de pacientes hospitalizados en una planta de Cardiología, aquellos con cardiopatía isquémica, y un aspecto clínico concreto, su situación del metabolismo hidrocarbonado.

Esta aproximación tiene una gran complejidad, puesto que la evaluación de la hiperglucemia y del metabolismo hidrocarbonado durante el ingreso hospitalario entraña la dificultad de no conocer la situación del metabolismo hidrocarbonado previa al ingreso en muchos pacientes (41), y del efecto que el estrés y los fármacos que se administran durante la hospitalización ejerzan sobre el metabolismo de la glucosa (49). Por tanto, diseñamos una segunda evaluación ambulatoria a los tres meses tras el alta que se llevaría a cabo en los sujetos sin diabetes conocida durante el ingreso y que implicaría la realización de una PTOG para confirmar el diagnóstico de diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Este estudio no sólo nos permitirá conocer la prevalencia de diabetes desconocida, GBA e ITG en nuestra población de estudio, sino que también podremos estudiar la evolución del metabolismo hidrocarbonado a los tres meses del alta en distintas situaciones clínicas:

- En sujetos con hiperglucemia de estrés durante el ingreso hospitalario, sobre los que existe poca información disponible y ésta es controvertida (74, 79).
- En sujetos con síntomas de depresión y ansiedad durante el ingreso hospitalario, considerados factores de estrés psicosocial (117).
- En sujetos que consumen fármacos que se han asociado en estudios previos con un incremento del riesgo de diabetes como son los beta-bloqueantes (143), los diuréticos (143, 144) y las estatinas (144-146).

Además, vamos a comparar distintas herramientas de despistaje de diabetes y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en esta población, puesto que aunque la PTOG se sigue considerando la prueba “gold standard” para el diagnóstico de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con cardiopatía isquémica (85), su uso no está suficientemente extendido por su coste, el tiempo que requiere realizarla y la variabilidad de la técnica. Existen, por tanto, otros métodos de cribado de diabetes que incluyen la glucemia en ayunas, la glucemia casual al ingreso y la HbA1c (83), pero no existe consenso sobre cuál sería el más adecuado ni cuál sería el mejor punto de corte para este grupo específico de pacientes.

Por último, los datos de la angiografía coronaria realizada durante el ingreso hospitalario nos podrían aportar información una posible relación entre la extensión de las lesiones coronarias y la situación del metabolismo hidrocarbonado, tal y como sugieren algunos autores (84, 147).

Por tanto, hemos desarrollado este trabajo para profundizar en el conocimiento de las relaciones existentes entre las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la enfermedad coronaria durante el ingreso por sospecha de cardiopatía isquémica con especial interés en el estrés tanto metabólico como del que está derivado de alteraciones psicológicas; e identificar los métodos diagnósticos que permitan detectar de forma precoz y adecuada los nuevos casos de diabetes en este grupo de pacientes.

HIPÓTESIS

PARTE 1: Evaluación general de los sujetos hospitalizados en la planta de Cardiología

1. Una proporción elevada de los pacientes hospitalizados en la planta de Cardiología tienen síntomas de depresión y de ansiedad.
2. La calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes hospitalizados en la planta de Cardiología es baja.

PARTE 2: Evaluación del metabolismo hidrocarbonado en los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología

1. Los sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica que presentan hiperglucemia de estrés durante el ingreso tienen una mayor frecuencia de nuevos diagnósticos de diabetes después del alta hospitalaria.
2. La HbA1c determinada al ingreso puede ser un predictor de diabetes tras el alta en estos sujetos.
3. El punto de corte de la HbA1c recomendado para el diagnóstico de diabetes en la población general puede no ser el más adecuado para los pacientes con cardiopatía isquémica.

OBJETIVOS

1 Objetivos principales

- a. Evaluar la presencia de síntomas de depresión y ansiedad en los pacientes hospitalizados en la planta de Cardiología y determinar los factores asociados a la presencia de los mismos.
- b. Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes hospitalizados en la planta de Cardiología y determinar los factores asociados a una peor calidad de vida.
- c. Estudiar las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en los sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología.
- d. Comprobar si la hiperglucemia de estrés durante el ingreso hospitalario se asocia a nuevos diagnósticos de diabetes en pacientes con cardiopatía isquémica.
- e. Evaluar la capacidad diagnóstica de las herramientas de despistaje de diabetes durante el ingreso hospitalario en sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica y sin diabetes conocida.
- f. Determinar el punto de corte más sensible y específico para diagnosticar diabetes de cada una de los métodos de despistaje de diabetes estudiados.

2 Objetivos secundarios

- a. Analizar si el tipo de alteración del metabolismo hidrocarbonado en los sujetos con cardiopatía isquémica es diferente del de los sujetos de la población general de la misma edad, sexo e índice de masa corporal.
- b. Analizar la relación entre los marcadores clínicos utilizados para definir hiperglucemia de estrés con marcadores bioquímicos como reactantes de fase aguda y citoquinas.
- c. Comprobar si la presencia de síntomas de depresión y ansiedad durante el ingreso se asocia a nuevos diagnósticos de diabetes en pacientes con cardiopatía isquémica.
- d. Estudiar si el consumo de algunos fármacos como los beta-bloqueantes, los diuréticos y las estatinas antes del ingreso se asocian a nuevos diagnósticos de diabetes en pacientes con cardiopatía isquémica.
- e. Evaluar si existe relación entre la extensión de las lesiones coronarias con el tipo de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

MATERIAL Y MÉTODO

1 PARTE 1: Evaluación general de los sujetos hospitalizados en la planta de Cardiología

1.1 Diseño del estudio

Estudio observacional transversal que incluyó a todos los sujetos hospitalizados de forma consecutiva en la planta de Cardiología del Hospital Regional Universitario de Málaga durante los meses de Junio, Octubre, Noviembre y Diciembre de 2008 y Enero de 2009.

1.2 Población de estudio

Se evaluaron 457 sujetos hospitalizados en la planta de Cardiología del Hospital Regional Universitario de Málaga entre Junio, Octubre, Noviembre y Diciembre de 2008 y Enero de 2009.

Los criterios de inclusión para participar en el estudio eran:

- Edad igual o superior a 18 años.
- Ingreso programado o urgente en la planta de hospitalización de Cardiología del Hospital Regional Universitario de Málaga durante los meses de Junio, Octubre, Noviembre y Diciembre de 2008 y Enero de 2009.
- Firma de consentimiento informado.

1.3 Variables de estudio y procedimientos de medida

Durante el ingreso hospitalario, y tras la firma del consentimiento informado, un médico y una enfermera entrenados recogieron de forma sistemática datos sociodemográficos y clínicos de los participantes mediante acceso a la historia clínica. Se realizó una exploración física en la que se midieron datos antropométricos siguiendo métodos estandarizados, y se extrajo una muestra de sangre en ayunas en las primeras 24-48h tras el ingreso en planta de Cardiología. Se pasó un cuestionario de despistaje de síntomas de depresión y ansiedad y otro de CVRS mediante entrevista personal con cada sujeto.

Las variables de estudio y los procedimientos de medida se especifican a continuación:

a) Datos sociodemográficos:

- i. Fecha de nacimiento. Se recogió día, mes y año de nacimiento.
- ii. Edad. Se expresa en años.
- iii. Sexo. Se clasificó como hombre o mujer.

b) Historia clínica:

i. Datos clínicos sobre el ingreso actual:

- Motivo de ingreso. Se clasificó en las siguientes categorías: síndrome coronario agudo, coronariografía programada, insuficiencia cardiaca, arritmia, valvulopatía y otros.
- Fecha de ingreso en el hospital. Se recogió día, mes y año.
- Fecha de ingreso en planta de Cardiología. Se recogió día, mes y año.
- Fecha de alta. Se recogió día, mes y año.
- Ingreso en UCI y número de días de ingreso en UCI. Se clasificó como ingreso en UCI sí o no, y en los sujetos en los que precisaron estancia en UCI, se recogió la duración del ingreso en días.

- Si ocurrió un exitus durante la estancia en el hospital. Se clasificó como sí o no.
- ii. Datos clínicos de la historia médica del paciente:
- Antecedente de diabetes. Se clasificó como sí o no.
 - Antecedente de hipertensión arterial (HTA). Se clasificó como sí o no.
 - Antecedente de dislipemia. Se clasificó como sí o no.
 - Antecedente de cardiopatía isquémica previa. Se clasificó como sí o no.
 - Consumo de tabaco. Se clasificó como consumo activo, ex-tabaquismo o nunca consumo de tabaco.
 - Tratamiento domiciliario con antidepresivos. Se clasificó como sí o no.
 - Tratamiento domiciliario con ansiolíticos. Se clasificó como sí o no.
 - Índice de comorbilidad de Charlson (148). Se calculó teniendo en cuenta el diagnóstico de otras patologías recogidas en su historia clínica.
 - En los sujetos con diabetes conocida, además se recogió:
 - Año de diagnóstico de la diabetes.
 - Tiempo de evolución de la diabetes. Expresado en años.
 - Retinopatía diabética. Se clasificó como sí o no.
 - Neuropatía periférica. Se clasificó como sí o no.
 - Antecedente de pie diabético. Se clasificó como sí o no.
 - Antecedente de ACV. Se clasificó como sí o no.
 - Síntomas de claudicación intermitente. Se clasificó como sí o no.
 - Tratamiento hipoglucemiante en domicilio. Se clasificó como dieta, antidiabéticos orales (ADOs) solos, insulina sola y ADOs con insulina.
- iii. Analítica al ingreso hospitalario: se anotó la glucosa plasmática obtenida en la analítica realizada al ingreso en el hospital. La glucosa en esa muestra fue analizada por el Servicio de Laboratorio del

Hospital Regional Universitario de Málaga utilizando el método de glucosa oxidasa/peroxidasa.

c) Datos antropométricos:

- i. Peso. Se expresa en kilogramo (kg). Se midió con una báscula de precisión (mínimo 200 g) correctamente calibrada. Los participantes se pesaron descalzos, llevando ropa ligera y mirando al examinador y no a la báscula.
- ii. Talla. Se expresa en metro (m). Se midió con un tallímetro rígido adaptado a una báscula y con una escuadra de plástico de ángulo recto. Uno de los bordes del ángulo recto se apoyó firmemente sobre la cabeza del participante, mientras que el borde vertical estuvo en contacto con la cinta métrica para indicar la talla del sujeto. Los participantes se colocaron en posición erecta, sin calzado, con la vista horizontal, las piernas estiradas y los talones en contacto firme con el suelo.
- iii. Índice de masa corporal. Se expresa en kilogramo dividido por metro al cuadrado (kg/m^2). Se calculó mediante la siguiente fórmula: “peso en kilogramos dividido entre la talla al cuadrado en metros”.
- iv. Circunferencia abdominal. Se expresa en centímetro (cm). Se midió con una cinta métrica de tela estandarizada. Los participantes tenían la cintura descubierta y se colocaron de pie, con los pies juntos, los brazos a los lados y el abdomen relajado. Se colocó la cinta métrica alrededor de la cintura a nivel del ombligo y paralela al suelo.

d) Extracción sanguínea en ayunas en las primeras 24-48 horas tras el ingreso en planta. La muestra de sangre se envió inmediatamente al Servicio de Laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga para la determinación de:

- i. Glucosa plasmática. Se expresa en miligramo por decilitro (mg/dl). Se midió mediante la técnica de glucosa oxidasa/peroxidasa.

- ii. HbA1c. Se expresa en porcentaje (%). Se midió mediante la técnica de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) (Variant II Turbo; Laboratorios BioRad, Hércules, California, E.E.U.U.).

e) Cuestionarios:

- i. Síntomas de depresión y ansiedad: HADS. Se realizó mediante una entrevista individual con cada participante. Se anotó la puntuación obtenida en cada una de las subescalas (depresión y ansiedad).
- ii. CVRS: SF-36. Se realizó mediante una entrevista individual con cada participante. Se anotó la puntuación obtenida en cada una de las dimensiones.

1.4 Criterios de clasificación

- Se consideró que un sujeto tenía diabetes conocida si existía como diagnóstico en su historia clínica o si el sujeto estaba recibiendo tratamiento hipoglucemiante.
- Se consideró que un sujeto tenía HTA si existía como diagnóstico en su historia clínica o si el sujeto estaba recibiendo tratamiento antihipertensivo.
- Se consideró que un sujeto tenía dislipemia si existía como diagnóstico en su historia clínica o si el sujeto estaba recibiendo tratamiento hipolipemiante.
- Se consideró obesidad un IMC igual o superior a 30 kg/m².
- Se consideró que un sujeto tenía cardiopatía isquémica si existía como diagnóstico en su historia clínica.

- Se consideró que un sujeto tenía retinopatía diabética si, en los sujetos con diabetes, existía ese diagnóstico en su historia clínica, o si el sujeto refería haber recibido fotocoagulación en alguno de los ojos.
- Se consideró que un sujeto tenía neuropatía periférica diabética si, en los sujetos con diabetes conocida, existía ese diagnóstico en su historia clínica.
- Se consideró que un sujeto había tenido pie diabético si, en los sujetos con diabetes conocida, existía ese diagnóstico en su historia clínica, o si existía antecedente de amputación no traumática de miembros inferiores, o si el sujeto refería haber presentado alguna lesión tipo úlcera en los pies que precisasen tratamiento antibiótico o quirúrgico para su resolución.
- Se consideró que un sujeto tenía ACV si existía como diagnóstico en su historia clínica.
- Se consideró que un sujeto tenía síntomas de claudicación intermitente si existía como diagnóstico en su historia clínica, o si refería presentar dicha sintomatología al ser preguntado específicamente sobre eso.
- Se consideraron antecedentes de complicaciones macrovasculares en los pacientes con diabetes conocida si existía alguna de las siguientes patologías: cardiopatía isquémica, ACV o síntomas de claudicación intermitente.
- Se consideraron antecedentes de complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes conocida si existía alguna de las siguientes patologías: retinopatía diabética, neuropatía diabética o pie diabético.
- Se consideró hiperglucemia al ingreso cuando la glucemia plasmática determinada en el momento del ingreso fue igual o superior a 140 mg/dl (51).

- El índice de comorbilidad de Charlson se consideró como una variable continua en la que, a mayor puntuación, mayor comorbilidad presentaba el sujeto (148).
- Se consideró la presencia de síntomas de depresión según la puntuación obtenida en la escala HADS-depresión: entre 0 y 7 como ausencia de síntomas depresivos, entre 8 y 10 como sintomatología límite, y entre 11 y 21 como síntomas patológicos de depresión (125).
- Se consideró la presencia de síntomas de ansiedad según la puntuación obtenida en la escala HADS-ansiedad: entre 0 y 7 como ausencia de síntomas de ansiedad, entre 8 y 10 como sintomatología límite, y entre 11 y 21 como síntomas patológicos de depresión (125).
- La puntuación obtenida en el cuestionario SF-36 se consideró como una variable continua en la que menos puntuación indica peor calidad de vida. Se calcularon las puntuaciones para cada una de las ocho dimensiones y para el sumario de dimensiones físico (que incluye las dimensiones función física, rol físico, dolor corporal y salud general) y el sumario de dimensiones mental (que engloba a las dimensiones vitalidad, función social, rol emocional y salud mental) (136). Una puntuación igual o superior a 50 para cada una de las dimensiones y para las puntuaciones sumarios se encontraría por encima de la media de la población general española (149).

1.5 Estudio estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar, y las variables categóricas como proporciones.

Las diferencias entre las medias fueron calculadas usando el test T de Student o mediante el diseño de ANOVA. El análisis post hoc se realizó utilizando el test de Duncan. Las diferencias entre variables categóricas fueron evaluadas mediante el test Chi cuadrado.

Para estudiar las variables clínicas asociadas a presentar una glucemia casual al ingreso igual o superior a 140 mg/dl se ha realizado en primer lugar un estudio univariante utilizando los test de T-Student (si se trataba de variables cuantitativas) y test de Chi cuadrado (si se trataba de variables categóricas). Las variables que se asociaron con presentar una glucemia al ingreso igual o superior a 140 mg/dl en los análisis univariantes se introdujeron posteriormente como covariables en un análisis de regresión en el que se calcularon odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) al 95%.

Para estudiar las variables clínicas y metabólicas predictoras de síntomas de depresión y ansiedad se ha realizado en primer lugar un estudio univariante utilizando los test de T-Student (si se trataba de variables cuantitativas) y test de Chi cuadrado (si se trataba de variables categóricas). Las variables que se asociaron con síntomas de depresión y ansiedad en los análisis univariantes se introdujeron posteriormente como covariables en un análisis de regresión en el que se calcularon odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) al 95%.

Del mismo modo, para estudiar las variables clínicas y metabólicas predictoras de una peor calidad de vida se ha realizado en primer lugar un estudio univariante utilizando los test de T-Student (si se trataba de variables categóricas) y test de Spearman (si se trataba de variables cuantitativas). Las variables que se asociaron significativamente menores puntuaciones en el sumario de dimensiones físicas y en el sumario de dimensiones mentales del cuestionario SF-36 en los análisis univariantes se introdujeron posteriormente como covariables en un análisis de regresión lineal.

En todos los casos el nivel de rechazo de la hipótesis nula se ha realizado para un error alfa de 0,05 para dos colas.

2 PARTE 2: Evaluación del metabolismo hidrocarbonado en los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología

2.1 Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo que incluyó una muestra de sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología del Hospital Regional Universitario de Málaga entre Junio de 2008 y Septiembre 2009, y que fueron reevaluados posteriormente a los tres meses tras el alta hospitalaria.

2.2 Cálculo de tamaño muestral

El tamaño de la muestra de este trabajo se ha calculado para estimar la prevalencia de diabetes entre los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica.

Se ha utilizado una prevalencia de diabetes en sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica del 25%, basándonos en el resultado del análisis de los diagnósticos de diabetes codificados en los informes de alta en los meses previos al inicio de este trabajo en el Servicio de Cardiología del Hospital Regional Universitario de Málaga (47). Se consideró una precisión del 6,1% y un intervalo de confianza del 95%. La fórmula se muestra en la figura 12.

Figura 12. Fórmula para el cálculo del tamaño muestral.

$$\Phi = 6,1\% (0,061)$$

$$\alpha = 0,05 (Z = 1,977)$$

$$n = \frac{Z^2 * P(1-P)}{\Phi^2} = \frac{1,977^2 * 0,25 * 0,75}{0,061^2} = 197$$

2.3 Población de estudio

Se evaluaron 604 sujetos hospitalizados en la planta de Cardiología del Hospital Regional Universitario de Málaga entre Junio de 2008 y Septiembre de 2009.

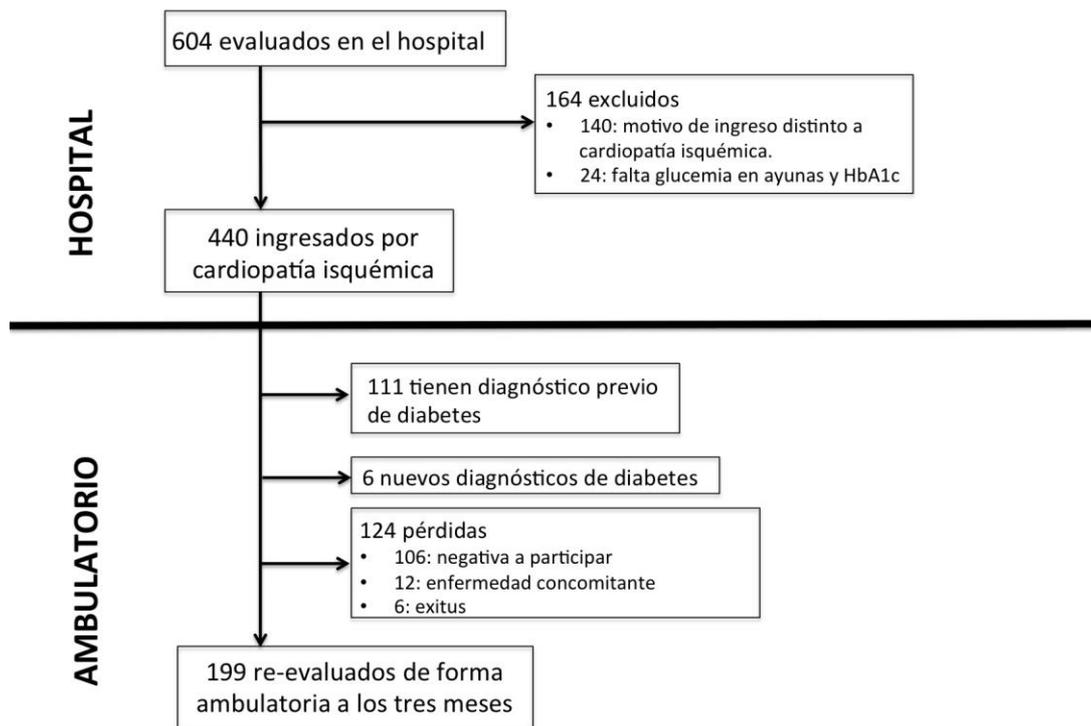
Los criterios de inclusión para participar en el estudio eran:

- Edad igual o superior a 18 años.
- Ingreso programado o urgente por sospecha de cardiopatía isquémica en la planta de hospitalización de Cardiología del Hospital Regional Universitario de Málaga.
- Firma de consentimiento informado.
- Extracción de sangre para la determinación de glucemia en ayunas y HbA1c en las primeras 24-48 horas del ingreso en planta de Cardiología.

La figura 13 muestra el flujo de pacientes dentro del estudio. De los 604 sujetos evaluados al ingreso, 140 fueron excluidos porque el motivo de hospitalización fue distinto a la sospecha de cardiopatía isquémica. La re-evaluación

ambulatoria a los tres meses del alta hospitalaria incluyó una PTOG, por lo que los pacientes con un diagnóstico previo de diabetes o que estuviesen recibiendo algún fármaco hipoglucemiante fueron excluidos para la misma. La causa principal de pérdida en la visita de re-evaluación fue la negativa a acudir a dicha visita.

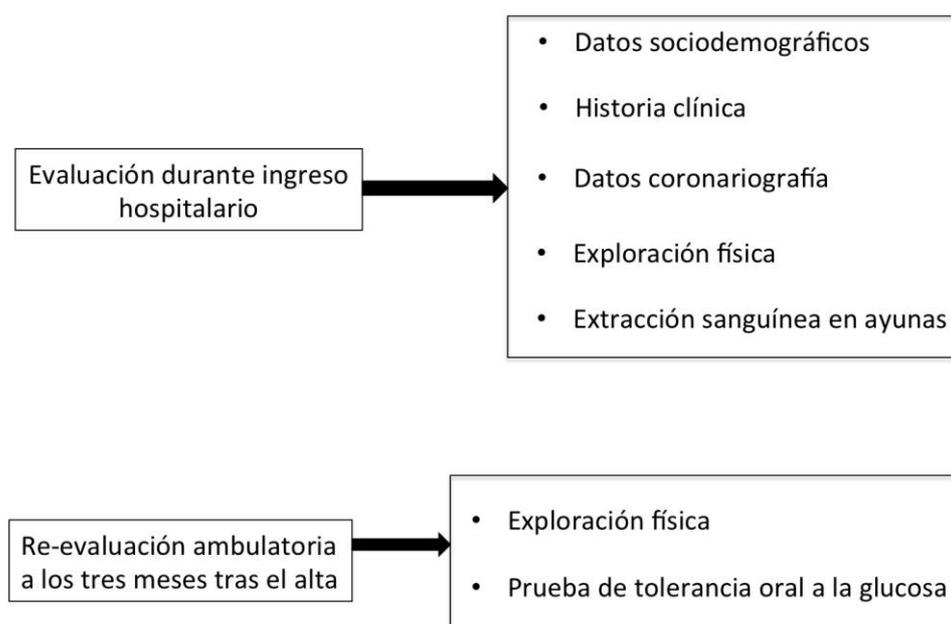
Figura 13. Flujo de pacientes en el estudio.



2.4 Variables de estudio y procedimientos

La figura 14 muestra un esquema de los procedimientos realizados durante las dos evaluaciones del estudio.

Figura 14. Procedimientos realizados en cada una de las evaluaciones del estudio.



2.4.1 Ingreso hospitalario

Durante el ingreso hospitalario, y tras la firma del consentimiento informado, un médico y una enfermera entrenados recogieron de forma sistemática datos sociodemográficos y clínicos de los participantes mediante acceso a la historia clínica. Se realizó una exploración física en la que se midieron datos antropométricos siguiendo métodos estandarizados, y se extrajo una muestra de sangre en ayunas en las primeras 24-48 horas tras el ingreso en planta de Cardiología.

Las variables de estudio se especifican a continuación. Los procedimientos de medida que difieren de los utilizados en la parte 1 de este trabajo se detallan a continuación:

- i. Datos sociodemográficos:
 - i. Fecha de nacimiento.
 - ii. Edad.
 - iii. Sexo.

- ii. Historia clínica:
 - i. Datos clínicos sobre el ingreso actual:
 - Motivo de ingreso.
 - Fecha de ingreso en el hospital.
 - Fecha de ingreso en planta de Cardiología.
 - Fecha de alta.
 - Ingreso en UCI y número de días de ingreso en UCI.

 - ii. Datos clínicos de la historia médica del paciente:
 - Antecedente de diabetes.
 - Antecedente de HTA.
 - Antecedente de dislipemia.
 - Antecedente de cardiopatía isquémica previa.
 - Antecedente de ACV.
 - Consumo de tabaco.
 - Tratamiento domiciliario con antihipertensivos. Se clasificó como sí o no. Además se recogieron las siguientes categorías de fármacos antihipertensivos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de anagiotensina II, diuréticos, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y alfa-bloqueantes.
 - Tratamiento domiciliario con hipolipemiantes. Se clasificó como sí o no. Además se recogieron las siguientes categorías de fármacos hipolipemiantes: estatinas, fibratos y ezetimiba.

- Índice de comorbilidad de Charlson.
- iii. Analítica al ingreso hospitalario: se anotó la glucosa plasmática obtenida en la analítica realizada al ingreso en el hospital.
- iii. Datos de la coronariografía:
- i. Antecedente de coronariografía previo al ingreso actual. Se clasificó como sí o no.
 - ii. Realización de coronariografía en el ingreso actual. Se clasificó como sí o no.
 - iii. Resultado de la coronariografía realizada en el ingreso actual. Se clasificó como normal, lesión de un vaso inferior al 50%, lesión de un vaso igual o superior al 50%, lesión de dos vasos inferior al 50%, lesión de dos vasos igual o superior al 50%, lesión de tres vasos inferior al 50%, lesión de tres vasos igual o superior al 50%.
 - iv. Realización de angioplastia durante la coronariografía realizada en el ingreso actual. Se clasificó como sí o no.
- iv. Exploración física:
- i. Peso.
 - ii. Talla.
 - iii. Índice de masa corporal.
 - iv. Circunferencia abdominal.
- v. Extracción sanguínea en ayunas a las 24-48 horas tras el ingreso en planta de Cardiología. La muestra de sangre se envió inmediatamente al Servicio de Laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga para la determinación de:
- i. Glucosa plasmática.
 - ii. HbA1c.

- vi. Extracción sanguínea en ayunas a las 24-48 horas tras el ingreso hospitalario. La muestra de sangre se centrifugó inmediatamente y el plasma fue almacenado a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para su posterior análisis. Se determinaron:
- i. Colesterol total. Expresado en miligramo por decilitro (mg/dl). Se midió por métodos enzimáticos utilizando el autoanalizador A15 (Biosystems SA, Barcelona, España).
 - ii. Colesterol high density lipoprotein (HDL). Expresado en miligramo por decilitro (mg/dl). Se midió mediante un método directo en el analizador Architect C8000 (Laboratorios Abbott SA, Madrid, España).
 - iii. Triglicéridos. Expresados en miligramo por decilitro (mg/dl). Se midieron mediante el método glicerol fosfato oxidasa/peroxidasa utilizando el autoanalizador A15 (Biosystems SA, Barcelona, España). Coeficiente de variación intra-ensayo de 1,2%, coeficiente de variación inter-ensayo de 2,15%.
 - iv. Insulina plasmática. Se expresa en microunidad por mililitro ($\mu\text{U/ml}$). Se midió mediante radio-inmunoensayo (Coat a Count RIA kit, DPC, Los Ángeles, CA, E.E.U.U.). Coeficiente de variación intra-ensayo de 5,2%, coeficiente de variación inter-ensayo de 7,3%.
 - v. Péptido C. Se expresa en nanogramo por mililitro (ng/ml). Se midió mediante radioinmunoensayo (BioSource C-PEP II-RIA-CT kit, Belgium). Coeficiente de variación intra-ensayo de 6,48%, coeficiente de variación inter-ensayo 9,42%.
 - vi. Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us). Expresada en microgramo por litro ($\mu\text{g/l}$). Se midió mediante la técnica de aglutinación de partículas de látex utilizando el autoanalizador A15 (Biosystems SA, Barcelona, España). Coeficiente de variación intra-ensayo de 1,6%, coeficiente de variación inter-ensayo de 2,3%.
 - vii. IL-6. Se expresa en picogramo por mililitro (pg/ml). Se midió mediante enzima-inmunoensayo (ELISA) (R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, E.E.U.U.).
 - viii. AGL. Se determinaron en la muestra extraída en el minuto 0. Se expresan en milimol por litro (mmol/l). Se midieron mediante el método colorimétrico (Laboratorios RANDOX Ltd, Cumlin, Reino

Unido). Coeficiente de variación intra-ensayo de 2,09%, coeficiente de variación inter-ensayo 2,45%.

- ix. Homeostasis model assesment of insulin resistance (HOMA-IR). Se utilizó como medida de la resistencia a la insulina. Se calculó mediante la fórmula descrita por Mathews (149).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{insulina ayunas } (\mu\text{U/ml}) * \text{glucemia ayunas (mmol/l)}}{22,5}$$

- x. Ratio péptido C - insulina (PC/I).

$$\text{PC/ I} = \frac{\text{péptido C ayunas (nmol/l)}}{\text{insulina ayunas (pmol/l)}}$$

2.4.2 Re-evaluación ambulatoria

La re-evaluación ambulatoria tuvo lugar entre Diciembre de 2008 y Noviembre de 2009 en una consulta de investigación del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga. A los participantes se les dio la cita para la re-evaluación antes del alta hospitalaria y, en los casos en los que esto no fue posible, se contactó posteriormente por teléfono para concertar una cita. La re-evaluación ocurrió una media de tres meses tras el alta hospitalaria. Una enfermera entrenada realizó una exploración física estandarizada y una PTOG.

Las variables de estudio y los procedimientos de medida se especifican a continuación:

a) Exploración física:

- i. Peso.
- ii. Talla.
- iii. Índice de masa corporal.
- iv. Circunferencia abdominal.
- v. Presión arterial. Se expresa en milímetro de mercurio (mmHg). Se obtuvieron dos mediciones de presión arterial separadas 1-2 minutos con el sujeto en sedestación, utilizando un monitor de presión arterial (BP-8800C, Collin, Hayashi, Japón) siguiendo las instrucciones del fabricante, y la media de ambas medidas fue utilizada en los análisis..

b) PTOG

La PTOG se realizó según métodos estandarizados.

Condiciones de los participantes:

- Los sujetos estaban en ayuno de al menos 10 horas previas a la realización de la PTOG (sólo se permitió la ingesta de agua). Si el sujeto no había realizado el ayuno adecuadamente, se citaba para otro día.
- No se realizó PTGO a los sujetos que presentaron una glucemia capilar por encima de 140 mg/dl.
- No se realizó PTOG a los sujetos con diagnóstico de diabetes o que estuviesen recibiendo tratamiento hipoglucemiante.

Protocolo:

- Extracción de una muestra de sangre en ayunas.
- Ingesta de una bebida de 200 ml de volumen con 75 g de glucosa.
- Extracción de una muestra de sangre a los 30, 60 y 120 minutos tras la toma de la bebida azucarada.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas inmediatamente y el plasma fue almacenado a -80°C para su posterior análisis.

Además, se determinó in situ la glucemia capilar en los minutos 0 y 120 con un glucómetro.

VARIABLES:

- xi. Glucosa plasmática. Se determinó en las muestras extraídas en los minutos 0, 30, 60 y 120. Se expresa en miligramo por decilitro (mg/dl). Se midió mediante la técnica de glucosa oxidasa/peroxidasa utilizando el autoanalizador A15 (Biosystems SA, Barcelona, España).
- xii. Insulina plasmática. Se determinó en las muestras extraídas en los minutos 0, 30, 60 y 120. Se expresa en microunidad por mililitro (μ U/ml). Se midió mediante radio-inmunoensayo (Coat a Count RIA kit, DPC, Los Ángeles, CA, E.E.U.U.). Coeficiente de variación intra-ensayo de 5,2%, coeficiente de variación inter-ensayo de 7,3%.
- xiii. Péptido C. Se determinó en la muestra extraída en el minuto 0. Se expresa en nanogramo por mililitro (ng/ml). Se midió mediante radioinmunoensayo (BioSource C-PEP II-RIA-CT kit, Belgium). Coeficiente de variación intra-ensayo de 6,48%, coeficiente de variación inter-ensayo 9,42%.
- xiv. PCR-us. Se determinó en la muestra extraída en el minuto 0. Expresada en microgramo por litro (μ g/l). Se midió mediante la técnica de aglutinación de partículas de látex utilizando el autoanalizador A15 (Biosystems SA, Barcelona, España). Coeficiente de variación intra-ensayo de 1,6%, coeficiente de variación inter-ensayo de 2,3%.
- xv. IL-6. Se determinó en la muestra extraída en el minuto 0. Se expresa en picogramo por mililitro (pg/ml). Se midió mediante enzima-inmunoensayo (ELISA) (R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, E.E.U.U.).
- xvi. HOMA-IR. Se calculó mediante la fórmula descrita por Matthews (149).

- xvii. Índice de Matsuda. Se utilizó como medida de la sensibilidad a la insulina. Se calculó mediante la fórmula descrita por Matsuda (150).

$$I. \text{ Matsuda} = \frac{10.000}{\sqrt{[\text{Glucosa } 0 \text{ min (mg/dl)} \times \text{Insulina } 0 \text{ min } (\mu\text{U/ml)} \times \text{Media glucosa } 0, 30, 60, 120 \text{ min (mg/dl)} \times \text{Media insulina } 0, 30, 60, 120 \text{ min } (\mu\text{U/ml})]}}$$

- xviii. Índice insulinogénico (II). Se utilizó como medida de la secreción de la insulina. Se calculó mediante la siguiente fórmula (151).

$$II = \frac{\text{insulina } 30 \text{ min } (\mu\text{U/ml}) - \text{insulina ayunas } (\mu\text{U/ml})}{\text{glucosa } 30 \text{ min (mg/dl)} - \text{glucosa ayunas (mg/dl)}}$$

- xix. Ratio péptido C - insulina.

2.5 Criterios de clasificación

2.5.1 Ingreso hospitalario

Los criterios de clasificación de los factores de riesgo cardiovascular y de los antecedentes de enfermedad cardiovascular son similares a los utilizados en la parte 1 del trabajo.

Lesiones coronarias obtenidas en la angiografía coronaria

Se consideraron lesiones coronarias significativas aquellas que produjeron una obstrucción de la luz del vaso igual o superior al 50% en uno o más arterias coronarias.

Método de cribado de diabetes

Los métodos de cribado de diabetes evaluados durante el ingreso hospitalario fueron los siguientes:

- Glucemia plasmática casual en el momento del ingreso.
- Glucemia plasmática en ayunas en las primeras 24-48 horas del ingreso en planta de Cardiología.
- HbA1c en las primeras 24-48 horas del ingreso en planta de Cardiología.

Clasificación metabólica

Desde el punto de vista del metabolismo hidrocarbonado, los participantes se clasificaron en cuatro grupos según los datos de su historia clínica, la glucemia en ayunas y la HbA1c, como se muestra a continuación (figura 15):

- Diabetes conocida: si existía como diagnóstico en la historia clínica o si el sujeto estaba recibiendo tratamiento hipoglucemiante.
- HbA1c > 5,9: sujetos sin historia previa de diabetes que presentaron una HbA1c superior a 5,9% (punto de corte calculado para esta población).
- Hiperglucemia de estrés: sujetos sin historia previa de diabetes que presentaron una glucemia en ayunas durante el ingreso igual o superior a 110 mg/dl y una HbA1c igual o inferior a 5,9%.
- Normal: sujetos sin historia previa de diabetes que presentaron una glucemia en ayunas durante el ingreso inferior a 110 mg/dl y una HbA1c igual o inferior a 5,9%.

2.5.2 Re-evaluación ambulatoria

Según el resultado de la PTOG, los sujetos se clasificaron según los criterios de la OMS 1998 (5) en cinco grupos (figura 15):

- Normal: si la glucemia en ayunas era inferior a 110 mg/dl y la glucemia a los 120 minutos era inferior a 140 mg/dl.
- GBA: si la glucemia en ayunas era igual o superior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl y la glucemia a los 120 minutos era inferior a 140 mg/dl.
- ITG: si la glucemia en ayunas era inferior a 110 mg/dl y la glucemia a los 120 minutos era igual o superior a 140 mg/dl e inferior a 200 mg/dl.
- GBA + ITG: si la glucemia en ayunas era igual o superior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl y la glucemia a los 120 minutos era igual o superior a 140 mg/dl e inferior a 200 mg/dl.
- Diabetes: si la glucemia en ayunas era igual o superior a 126 mg/dl y/o la glucemia a los 120 minutos era igual o superior a 200 mg/dl.

Figura 15. Criterios utilizados para la clasificación metabólica al ingreso y en la re-evaluación ambulatoria.

Ingreso		Re-evaluación ambulatoria	
Normal	No historia previa de diabetes, glucemia en ayunas <110 mg/dl y HbA1c ≤ 5,9%	Normal	Glucemia ayunas <110 Glucemia 120 min <140
Hiper glucemia estrés	No historia previa de diabetes, glucemia en ayunas ≥110 mg/dl y HbA1c ≤ 5,9%	GBA	Glucemia ayunas ≥110 y <126 Glucemia 120 min <140
HbA1c > 5,9	No historia previa de diabetes y HbA1c > 5,9%	ITG	Glucemia ayunas <110 Glucemia 120 min ≥140 y <200
DM conocida	Diagnóstico en historia clínica o tratamiento hipoglucemiante	GBA + ITG	Glucemia ayunas ≥110 y <126 Glucemia 120 min ≥140 y <200
		DM desconocida	Glucemia ayunas ≥126 Glucemia 120 min ≥ 200

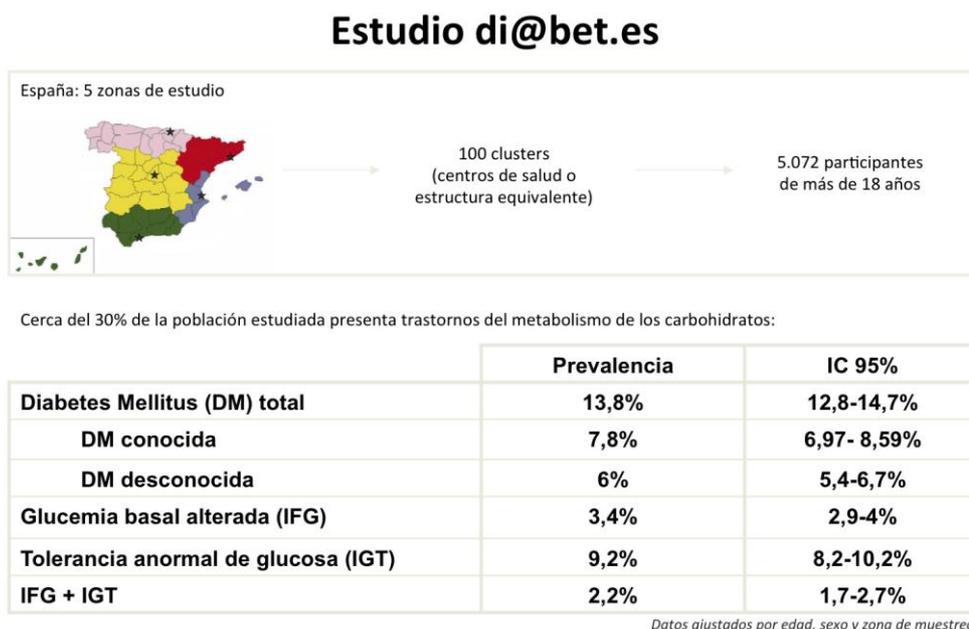
DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada, ITG: intolerancia a la glucosa.

2.6 Grupo control procedente del estudio di@bet.es

Para comparar los 199 pacientes sin diabetes conocida y hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica que participaron en la re-evaluación ambulatoria con la población general, se han seleccionado a 199 participantes del estudio di@bet.es que no tuviesen diabetes conocida y con igual edad, sexo e IMC que los anteriores.

El estudio di@bet.es es una encuesta poblacional transversal de ámbito nacional que comprende una muestra representativa de la población adulta española mayor de 18 años y que se desarrolló durante los años 2009 y 2010 con el objetivo de estimar la prevalencia de diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en España. El diseño y los resultados del estudio han sido publicados (figura 16) (15). El estudio di@bet.es ha sido coordinado por los directores de esta tesis.

Figura 16. Resultados principales del estudio di@bet.es (15).



Fuente: Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study, *Diabetologia* (2011)
 Estudio financiado por el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas-CIBERDEM (ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación, España) y la Sociedad Española de Diabetes-SED. Más información en www.ciberdem.org/estudiodiabetes

ciberdem

di@bet.es

Las variables del estudio di@bet.es que se han tomado de la base de datos para ser analizadas en este trabajo se especifican a continuación:

a) Datos sociodemográficos

- i. Fecha de nacimiento.
- ii. Edad.
- iii. Sexo.

b) Historia clínica

- i. Antecedente de diabetes.
- ii. Antecedente de HTA.
- iii. Antecedente de dislipemia.
- iv. Antecedente de cardiopatía isquémica.
- v. Antecedente de ACV.
- vi. Consumo de tabaco.
- vii. Consumo de fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes.

c) Exploración física

- i. Peso. Se expresa en kilogramo (kg).
- ii. Talla. Se expresa en metro (m).
- iii. Índice de masa corporal. Se expresa en kilogramo dividido por metro al cuadrado. (kg/m²).
- iv. Circunferencia abdominal. Se expresa en centímetro (cm).
- v. Presión arterial. Se expresa en milímetro de mercurio (mmHg). Se midió utilizando el monitor de presión arterial Hem-703C, Omron, Barcelona, España.

d) PTOG

La PTOG se realizó según métodos estandarizados. Se extrajeron muestras de sangre basal y a los 120 minutos. Las muestras fueron inmediatamente centrifugadas y almacenadas a -18°C (un máximo de 15 días) hasta que se enviaron a un biobanco centralizado, donde fueron almacenadas a -80°C hasta su posterior análisis.

Las variables medidas en la PTOG se especifican a continuación:

- i. Glucosa plasmática. Se determinó en las muestras extraídas en los minutos 0 y 120. Se expresa en miligramo por decilitro (mg/dl). Se midió mediante la técnica de glucosa oxidasa/peroxidasa utilizando el autoanalizador Architect C8000 (Laboratorios Abbott SA, Madrid, España).
- ii. Insulina plasmática. Se determinó en las muestras extraídas en los minutos 0 y 120. Se expresa en microunidad por mililitro ($\mu\text{U/ml}$). Se midió mediante radioinmunoensayo en un autoanalizador Architect I8000 (Laboratorios Abbott SA, Madrid, España).
- iii. PCR-us Se determinó en la muestra extraída en el minuto 0. Se expresa en microgramo por litro ($\mu\text{g/l}$). Se midió mediante radioinmunoensayo en un autoanalizador Architect I8000 (Laboratorios Abbott SA, Madrid, España).
- iv. HOMA-IR. Se calculó mediante la fórmula descrita por Mathews (149).

Los criterios de clasificación de los factores de riesgo cardiovascular y de los antecedentes de enfermedad cardiovascular son similares a los utilizados en las partes 1 y 2 de este trabajo.

Desde el punto de vista del metabolismo hidrocarbonado, los sujetos se clasificaron según los criterios de la OMS 1998 (5) en cinco grupos según el resultado de la PTOG: normal, GBA, ITG, GBA + ITG y diabetes.

2.7 Estudio estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar, y las variables categóricas como proporciones. Las variables cuantitativas que no presentaron una distribución normal se transformaron a su logaritmo neperiano, y ese valor fue utilizado en los análisis.

Las diferencias entre las medias fueron calculadas usando el test T de Student o mediante el diseño de ANOVA. El análisis post hoc se realizó utilizando el test de Duncan. Las diferencias entre variables categóricas fueron evaluadas mediante el test Chi cuadrado.

Para estudiar la probabilidad de presentar lesiones coronarias según la clasificación metabólica al ingreso se han realizado dos modelos, el primero de ellos ajustado por edad, sexo e IMC, y el segundo ajustado por edad, sexo, IMC, tratamiento hipolipemiante y tabaquismo activo. En ambos casos se han realizado cuatro análisis de regresión en función de la variable dependiente:

1. Variable dependiente: coronariografía normal vs. lesión 1, 2 o 3 vasos < 50%.
2. Variable dependiente: normal vs. lesión 1 vaso \geq 50%.
3. Variable dependiente: normal vs. lesión 2 vasos \geq 50%.
4. Variable dependiente: normal vs. lesión 3 vasos o tronco \geq 50%.

Se han calculado OR e IC al 95%.

La comparación de las características clínicas y metabólicas entre la población de estudio y los participantes del estudio di@bet.es se ha realizado mediante la prueba T (si se trataba de variables cuantitativas) y mediante la prueba de Chi cuadrado (si se trataba de variables categóricas).

La correlación entre la glucemia casual al ingreso, la glucemia en ayunas y la HbA1c con los marcadores bioquímicos de inflamación se ha estudiado mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman.

La probabilidad de presentar diabetes en la PTOG realizada a los tres meses tras el alta según la clasificación metabólica al ingreso se ha evaluado mediante un modelo de regresión logística ajustado por edad, sexo e IMC, en el que se han calculado OR e IC al 95%.

De los 199 sujetos que se sometieron a la re-evaluación ambulatoria, 113 habían participado en la 1ª parte de este trabajo y habían rellenado los cuestionarios HADS y SF-36. Se ha estudiado si existía un incremento de probabilidad de presentar diabetes en la PTOG ambulatoria en los pacientes con síntomas de depresión durante el ingreso a través de un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente fue el diagnóstico de diabetes en la PTOG y las covariables la presencia de síntomas de depresión, la edad, el sexo y el IMC. Del mismo modo se ha analizado la posible relación entre el diagnóstico de diabetes en la PTOG ambulatoria y la presencia de síntomas de ansiedad durante el ingreso hospitalario.

La probabilidad de presentar diabetes en la PTOG realizada a los tres meses tras el alta según el consumo de beta-bloqueantes, diuréticos y estatinas previo al ingreso hospitalario se ha evaluado mediante tres modelos de regresión logística (se han calculado OR e IC al 95%) en los que las variables dependientes han sido el consumo de beta-bloqueantes, diuréticos y estatinas, respectivamente, y las covariables han sido la edad, el sexo y el IMC.

La evaluación de la capacidad predictiva de la glucemia en ayunas, de la glucemia al ingreso y de la HbA1c determinadas durante el ingreso hospitalario para detectar diabetes en sujetos sin diabetes conocida se realizó mediante análisis de curvas ROC.

Para estudiar la probabilidad de presentar lesiones coronarias según el resultado de la PTOG realizada a los tres meses tras el alta se han realizado cuatro análisis de regresión logística:

1. Variable dependiente: coronariografía normal vs. lesión 1, 2 o 3 vasos < 50%.
2. Variable dependiente: normal vs. lesión 1 vaso \geq 50%.

3. Variable dependiente: normal vs. lesión 2 vasos $\geq 50\%$.

4. Variable dependiente: normal vs. lesión 3 vasos o tronco $\geq 50\%$.

Las covariables en los cuatro análisis han sido: el resultado de la PTOG, la edad, el sexo y el IMC. Se han calculado OR e IC al 95%.

También se ha analizado la probabilidad de presentar lesiones coronarias según la glucemia plasmática obtenida a los 120 minutos en la PTOG realizando cuatro análisis de regresión logística en función de la variable dependiente:

1. Variable dependiente: coronariografía normal vs. lesión 1, 2 o 3 vasos $< 50\%$.

2. Variable dependiente: normal vs. lesión 1 vaso $\geq 50\%$.

3. Variable dependiente: normal vs. lesión 2 vasos $\geq 50\%$.

4. Variable dependiente: normal vs. lesión 3 vasos o tronco $\geq 50\%$.

Las covariables en los cuatro análisis han sido: la glucemia a los 120 minutos en la PTOG, la edad, el sexo y el IMC. Se han calculado OR e IC al 95%.

La asociación entre la realización de una angioplastia durante el ingreso hospitalario y el resultado de la PTOG ambulatoria se ha evaluado mediante un análisis de regresión logística en el que la variable dependiente fue la realización de la angioplastia y las covariables el resultado de la PTOG, la edad, el sexo y el IMC. Se han calculado OR e IC al 95%.

En todos los casos el nivel de rechazo de la hipótesis nula se ha realizado para un error alfa de 0,05 para dos colas.

RESULTADOS

1 PARTE 1: Evaluación general de los sujetos hospitalizados en la planta de Cardiología

1.1 Características clínicas

Cuatrocientos cincuenta y siete pacientes fueron hospitalizados de forma consecutiva en la planta de Cardiología durante los meses de Junio, Octubre, Noviembre y Diciembre de 2008 y Enero de 2009. El 33% de los sujetos tenía diabetes y la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular como HTA, dislipemia y obesidad también fue elevada (figura 17). El 58% estaban ya diagnosticados de alguna cardiopatía (43% cardiopatía isquémica, 15% otras causas). La principal causa de ingreso hospitalario durante ese periodo fue la patología isquémica urgente y programada, seguida de la insuficiencia cardiaca (figura 18).

Figura 17. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

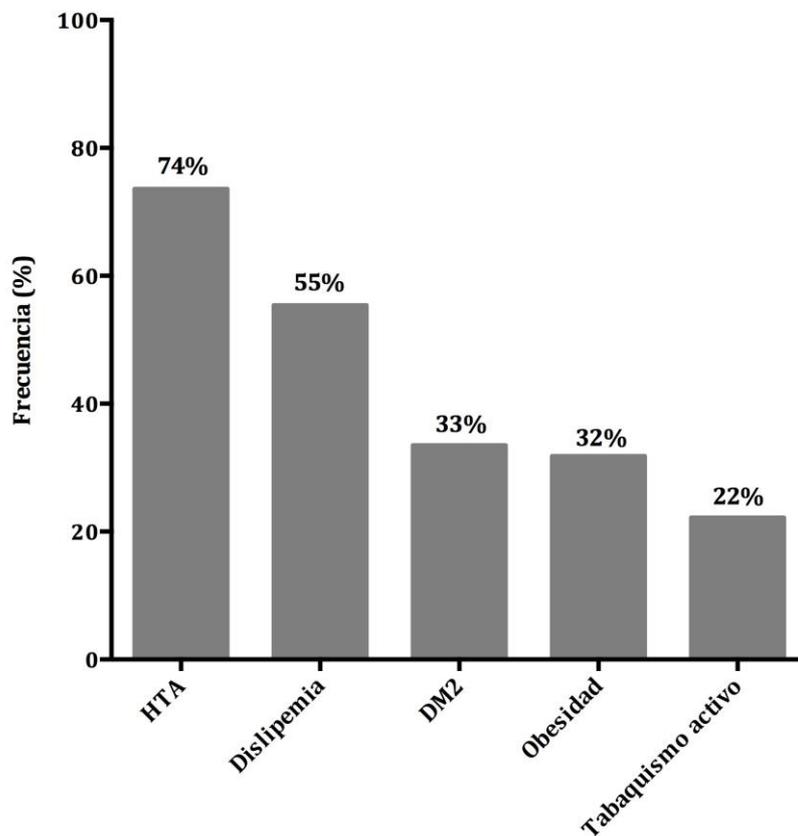
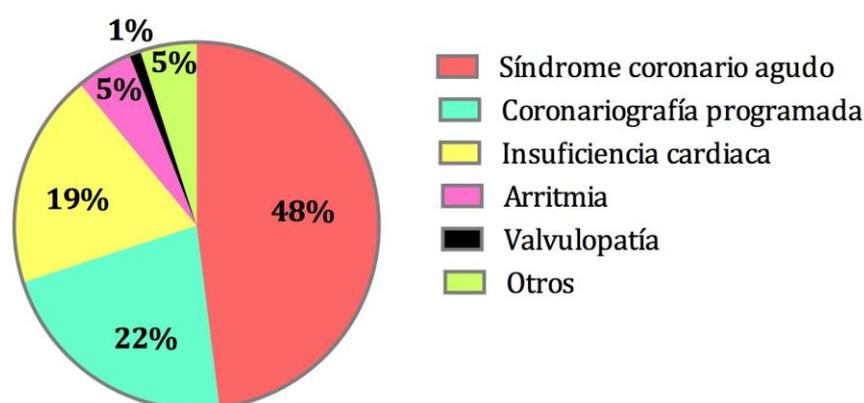


Figura 18. Motivo de ingreso.



La mayoría de los sujetos eran varones, con una edad media de 66 años (tabla 9). La edad media y el índice de comorbilidad de Charlson de los pacientes con diabetes conocida fueron significativamente superiores a los de los pacientes sin diabetes (tabla 9). Aunque el número de días de ingreso y el porcentaje de sujetos que precisaron estancia en UCI fue superior en los pacientes con diabetes conocida, estas diferencias no eran estadísticamente significativas (tabla 9).

Tabla 9. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con y sin diabetes conocida en la planta de Cardiología.

Variables	Total (n=457)	DM conocida (n=152)	No DM conocida (n=305)	p*
Edad (años)	66,2±12,2	68,7±8,7	64,8±13,4	<0,01
Sexo (varón) (n, %)	310 (67,8)	96 (63,2)	214 (70,2)	0,131
Estancia hospitalaria (días)	8,6±7,0	8,7±6,6	8,5±7,2	0,76
Ingreso en UCI (n, %)	114 (25,4)	38 (25,7)	76 (25,2)	0,92
Exitus (n, %)	11 (2,6)	3 (2,2)	8 (2,8)	0,73
IC Charlson (puntos)	2,0±1,7	3,3±1,7	1,4±1,4	<0,01
IC Charlson excluida DM (puntos)	1,6±1,5	1,9±1,7	1,4±1,4	<0,01

DM: diabetes mellitus; IC Charlson: índice de comorbilidad de Charlson; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar a no ser que se especifique de otro modo.* Test T o test de Chi cuadrado para comparar sujetos con y sin diabetes conocida.

La glucemia plasmática casual al ingreso, la glucemia plasmática en ayunas en las primeras 24-48 horas de estancia en planta de Cardiología y la HbA1c se muestran en la tabla 10. Como era de esperar, los sujetos con diabetes conocida previamente presentaron una glucemia casual al ingreso, una glucemia en ayunas y una HbA1c significativamente superiores a la de los sujetos sin diabetes conocida. La glucemia casual al ingreso también fue significativamente distinta según el motivo de ingreso (SCA vs. coronariografía programada $p=0,016$; e insuficiencia cardiaca vs. coronariografía programada $p=0,002$), siendo más elevada en los sujetos hospitalizados por insuficiencia cardiaca, seguida de los hospitalizados por un SCA, y por último de los que se sometieron a una coronariografía programada (figura 19). Si ajustamos por edad, sexo y presencia de diabetes conocida, la glucemia al ingreso sigue difiriendo según la causa de la hospitalización ($p=0,001$).

Tabla 10. Glucemia casual al ingreso, glucemia en ayunas y HbA1c determinadas en los pacientes hospitalizados en la planta de Cardiología.

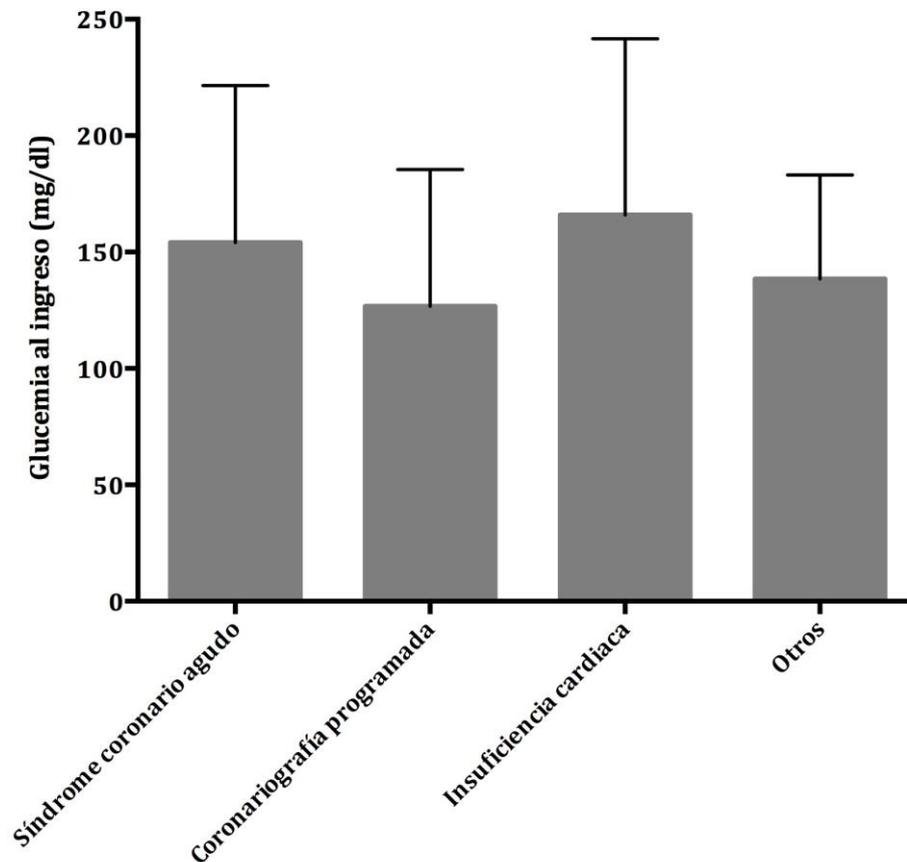
Variables	Total (n=457)	DMC (n=152)	No DMC (n=305)	p*
Glucemia casual al ingreso (mg/dl)	149±66	196±80	124±39	<0,0001
Glucemia en ayunas (mg/dl)	119±45	153±62	104±22	<0,0001
HbA1c (%)	6,8±3,3	7,5±1,4	6,3±4,2	0,004

DMC: diabetes mellitus conocida.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

* Modelo lineal general univariante para comparar sujetos con y sin diabetes conocida, ajustado por edad y sexo.

Figura 19. Glucemia plasmática casual al ingreso clasificada según el motivo de hospitalización.



El 40% de los pacientes estudiados presentaron una glucemia al ingreso igual o superior a 140 mg/dl. Se han analizado los factores que se asociaron a la presencia de una glucemia al ingreso igual o superior a 140 mg/dl (tabla 11), siendo la diabetes conocida el factor que se asoció con más fuerza a un incremento significativo de la probabilidad de hiperglucemia al ingreso. Por el contrario, el ingreso por una coronariografía programada la disminuyó la probabilidad de presentar hiperglucemia al ingreso.

En los pacientes con diabetes conocida, el riesgo de presentar una glucemia casual al ingreso superior a 140 mg/dl fue significativamente mayor cuando se incrementaron los valores de HbA1c, pero, aunque se redujo en aquellos sujetos hospitalizados de forma programada, no alcanzó significación estadística (tabla 12).

Tabla 11. Probabilidad de presentar una glucemia casual al ingreso igual o superior a 140 mg/dl en todos los pacientes hospitalizados en la planta de Cardiología.

Variables en el modelo	OR	IC 95%	p
Edad	1,02	0,99-1,05	0,15
Sexo			
Hombre	0,86	0,46-1,59	0,63
Mujer	CR	-	-
Motivo de ingreso			
SCA	1,35	0,53-3,49	0,53
Coronariografía programada	0,19	0,06-0,61	0,005
Insuficiencia cardiaca	1,46	0,49-4,32	0,49
Otros	CR	-	-
Diabetes conocida			
Sí	15,87	8,41-29,94	<0,001
No	CR	-	-
Índice de masa corporal	0,97	0,91-1,03	0,35

CR: criterio de referencia; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Variable dependiente: presentar una glucemia al ingreso igual o superior a 140 mg/dl.

Tabla 12. Probabilidad de presentar una glucemia plasmática casual al ingreso igual o superior a 140 mg/dl en los sujetos con diabetes conocida hospitalizados en Cardiología.

Variables en el modelo	OR	IC 95%	p
Edad	1,05	0,97-1,13	0,22
Sexo			
Varón	0,54	0,14-2,05	0,37
Mujer	CR	-	-
Motivo ingreso			
Síndrome coronario agudo	3,27	0,49-22,03	0,22
Coronariografía programada	0,14	0,02-1,26	0,08
Insuficiencia cardiaca	3,09	0,38-25,29	0,29
Otros	CR	-	-
Índice de masa corporal	1,03	0,90-1,18	0,77
HbA1c	3,70	1,76-7,75	0,001
Tto hipoglucemiante domiciliario			
Insulina o ADOs + insulina	1,35	0,36-5,03	0,65
Dieta o ADOs	CR	-	-

ADOs: antidiabéticos orales; CR: criterio de referencia; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. Variable dependiente: presentar una glucemia al ingreso igual o superior a 140 mg/dl.

1.2 Síntomas de depresión y ansiedad

Los resultados del cuestionario HADS nos mostraron que el 20% de los sujetos hospitalizados presentaban síntomas de depresión, y el 31% síntomas de ansiedad (figura 20). La puntuación media obtenida en la escala HADS-depresión fue de $6,6 \pm 4,5$ y en la escala HADS-ansiedad de $8,2 \pm 4,9$. Un 11% (10,5% en varones y 12,4% en mujeres) y un 32% (28,5% en varones y 41,8% en mujeres) de los pacientes referían estar recibiendo tratamiento antidepresivo y ansiolítico, respectivamente, antes del ingreso. Estos resultados no fueron distintos entre los sujetos con y sin diabetes conocida (tabla 13).

Figura 20. Resultado de la escala HADS en todos los pacientes hospitalizados en Cardiología.

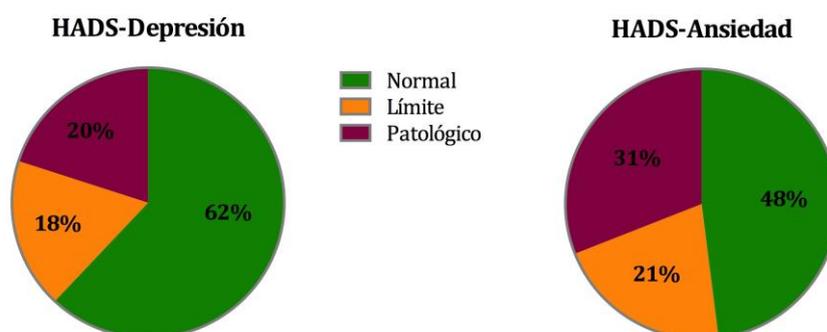


Tabla 13. Resultado de la escala HADS en los sujetos hospitalizados con y sin diabetes conocida.

Variabes	DM conocida	No DM conocida	p*
HADS-depresión			0,254
Normal	57,1	64,7	
Límite	22,2	15,9	
Patológico	20,6	19,4	
HADS-Ansiedad			0,352
Normal	46,8	48,3	
Límite	23,8	19,8	
Patológico	29,4	31,9	

DM: diabetes mellitus. Los datos se expresan como porcentajes. * Test de Chi cuadrado para comparar sujetos con y sin diabetes conocida.

Los pacientes con un resultado patológico en la escala HADS-depresión fueron más frecuentemente mujeres, tuvieron una edad y una puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson superiores, y, como era de esperar, estuvieron recibiendo tratamiento antidepresivo y ansiolítico en domicilio con más frecuencia que los pacientes que tuvieron una puntuación normal/límite (tabla 14).

Tabla 14. Características clínicas y metabólicas según la puntuación obtenida en la escala HADS-depresión.

Variables	HADS-D patológico	HADS-D normal/límite	p*
Edad (años)	69,4±10,2	65,2±12,6	0,009
Sexo			0,031
Varón	18,0	82,0	
Mujer	23,9	76,1	
Motivo de ingreso			0,423
Síndrome coronario agudo	19,1	80,0	
Coronariografía programada	15,6	84,4	
Insuficiencia cardiaca	26,4	73,6	
Arritmia, valvulopatía y otros	17,9	82,1	
Diabetes conocida			0,779
No	19,4	80,6	
Sí	20,6	79,4	
Tratamiento antidepresivo domiciliario			<0,0001
No	17,5	82,5	
Sí	42,9	51,7	
Tratamiento ansiolítico domiciliario			0,001
No	15,3	84,7	
Sí	31,8	62,8	
Índice comorbilidad Charlson (puntos)	2,5±1,8	1,9±1,7	0,014
Glucemia al ingreso (mg/dl)	158,6±67,6	148,5±66,9	0,286
Glucemia en ayunas (mg/dl)	129,9±55,4	116,5±43,1	0,072
HbA1c (%)	6,9±1,3	6,6±1,3	0,205

HADS-D: Hospital anxiety and depression scale - Depresión.

Los datos se representan como media ± desviación estándar o como proporciones.

* Test T o test de Chi cuadrado para comparar sujetos con puntuación patológica de la escala HADS-depresión con sujetos con puntuación normal/límite.

En un modelo de regresión logística en el que se incluyeron las variables que se asociaron de forma significativa con síntomas de depresión en el análisis univariante, se encontró que el riesgo de presentar un resultado patológico en la escala HADS-depresión no fue diferente según el sexo, la edad, o la puntuación obtenida en el índice de comorbilidad de Charlson. Sólo estar recibiendo tratamiento antidepresivo y ansiolítico se asoció a una probabilidad más elevada de presentar un resultado patológico en la escala HADS-depresión (tabla 15, modelo A). Si se excluyen del modelo las variables tratamiento antidepresivo y tratamiento ansiolítico, la edad y el índice de comorbilidad de Charlson quedan al límite de la significación estadística (tabla 15, modelo B).

Tabla 15. Probabilidad (odds ratio) de presentar un resultado patológico en la escala HADS-depresión.

Modelo A.

Variables en el modelo	OR	IC 95%	p
Edad	1,02	0,99-1,05	0,092
Sexo			
Varón	CR		
Mujer	1,09	0,59-2,02	0,789
Índice comorbilidad Charlson	1,13	0,96-1,34	0,139
Tratamiento antidepresivo			
Sí	2,55	1,12-5,63	0,023
No	CR		-
Tratamiento ansiolítico			
Sí	2,10	1,19-3,85	0,013
No	CR		-

Modelo B.

Variables en el modelo	OR	IC 95%	p
Edad	1,02	0,99-1,05	0,063
Sexo			
Varón	CR	-	-
Mujer	1,32	0,74-2,32	0,344
Índice comorbilidad Charlson	1,15	0,99-1,34	0,063

CR: criterio de referencia; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Variable dependiente: resultado patológico en la escala HADS-depresión.

Los pacientes con un resultado patológico en la escala HADS-ansiedad fueron más frecuentemente mujeres, tuvieron una edad inferior y estuvieron recibiendo tratamiento antidepresivo y ansiolítico en domicilio con más frecuencia que los pacientes que tuvieron una puntuación normal/límite. No se encontraron diferencias según el motivo de ingreso, el diagnóstico previo de diabetes, la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson y los valores de glucemia plasmática al ingreso, glucemia plasmática en ayunas y HbA1c (tabla 16).

Tabla 16. Características clínicas y metabólicas según la puntuación obtenida en la escala HADS-ansiedad.

VARIABLES	HADS-A patológico	HADS-A normal/límite	p*
Edad (años)	63,9±13,1	66,9±11,7	0,029
Sexo			<0,0001
Varón	23,3	76,7	
Mujer	47,8	52,2	
Motivo de ingreso			0,593
Síndrome coronario agudo	32,8	62,7	
Coronariografía programada	25,0	75,0	
Insuficiencia cardíaca	29,2	70,8	
Arritmia, valvulopatía, otros	35,9	64,1	
Diabetes conocida			0,621
No	31,9	68,1	
Sí	29,4	70,6	
Tratamiento antidepresivo domiciliario			0,005
No	28,5	71,5	
Sí	51,4	48,6	
Tratamiento ansiolítico domiciliario			<0,0001
No	23,4	76,6	
Sí	49,5	50,5	
Índice comorbilidad Charlson (puntos)	1,8±1,7	2,1±1,7	0,097
Glucemia al ingreso (mg/dl)	152,4±72,2	149,8±64,7	0,753
Glucemia en ayunas (mg/dl)	119,1±39,1	119,4±48,9	0,956
HbA1c (%)	6,7±1,2	6,7±1,3	0,757

HADS-A: Hospital anxiety and depression scale - Ansiedad.

Los datos se representan como media ± desviación estándar o como proporciones.

* Test T o test de Chi cuadrado para comparar sujetos con puntuación patológica de la escala HADS-ansiedad con sujetos con puntuación normal/límite.

En el modelo de regresión logística, la probabilidad de presentar un resultado patológico en la escala HADS-ansiedad fue superior en mujeres, al disminuir la edad y en aquellos sujetos que estaban en tratamiento ansiolítico y antidepressivo (tabla 17).

Tabla 17. Probabilidad de presentar un resultado patológico en la escala HADS-ansiedad.

Variables en el modelo	OR	IC 95%	p
Edad	0,965	0,94-0,98	0,001
Sexo			
Varón	CR	-	-
Mujer	3,17	1,83-5.49	<0,0001
Tratamiento antidepressivo			
Sí	2,35	1,01-5,44	0,047
No	CR	-	-
Tratamiento ansiolítico			
Sí	2,90	1,69-4,97	<0,0001
No	CR	-	-

CR: criterio de referencia; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Variable dependiente: resultado patológico en la escala HADS-ansiedad.

1.3 Calidad de vida

Los resultados del cuestionario de calidad de vida SF-36 se muestran en la tabla 18. Las puntuaciones más bajas se han obtenido en las dimensiones rol físico y rol emocional. En todas las dimensiones excepto en función social, salud mental y función física, la media de la puntuación obtenida estuvo por debajo de 50. Sólo el 10% de los participantes presentaron una puntuación media en sumario las dimensiones físicas superior al 50 y el 3% lo obtuvieron en el sumario de dimensiones mentales.

Tabla 18. *Resultados del cuestionario SF-36.*

Dimensiones	Puntuación
Función física	55,9±29,3
Rol físico	8,9±11,2
Dolor corporal	48,8±31,2
Salud general	46,7±22,0
Vitalidad	45,1±25,4
Función social	61,7±29,8
Rol emocional	15,9±11,5
Salud mental	56,0±20,9
Sumario dimensiones físicas	37,2±9,6
Sumario dimensiones mentales	33,3±9,7

Los datos se representan como media ± desviación estándar.

Encontramos una puntuación más baja estadísticamente significativa en el sumario de dimensiones físicas en mujeres que en varones, en sujetos con diabetes conocida que en aquellos sin diabetes, en sujetos con puntuación patológica en la escala HADS-depresión que en aquellos con resultado normal o límite y en sujetos con puntuación patológica en la escala HADS-ansiedad que en aquellos con resultado normal o límite. No encontramos diferencias estadísticamente significativas según la causa del ingreso, aunque los pacientes que fueron hospitalizados por insuficiencia

cardiaca también tuvieron una puntuación más baja en el sumario de dimensiones físicas (tabla 19).

Tabla 19. Características clínicas de los sujetos y la puntuación obtenida en el sumario de dimensiones físicas del cuestionario SF-36.

Variables	Puntuación SDF	p*
Sexo		0,005
Varón	38,3±9,6	
Mujer	35,1±9,3	
Motivo de ingreso		0,063
Síndrome coronario agudo	38,1±9,6	
Coronariografía programada	37,4±8,6	
Insuficiencia cardiaca	34,5±9,6	
Arritmia, valvulopatía, otros	37,7±10,2	
Diabetes conocida		0,001
No	38,5±9,7	
Sí	34,9±8,9	
Puntuación HADS-D		<0,0001
Normal/Límite	38,4±9,2	
Patológica	32,7±9,8	
Puntuación HADS-A		0,024
Normal/Límite	38,1±9,7	
Patológica	35,5±9,0	

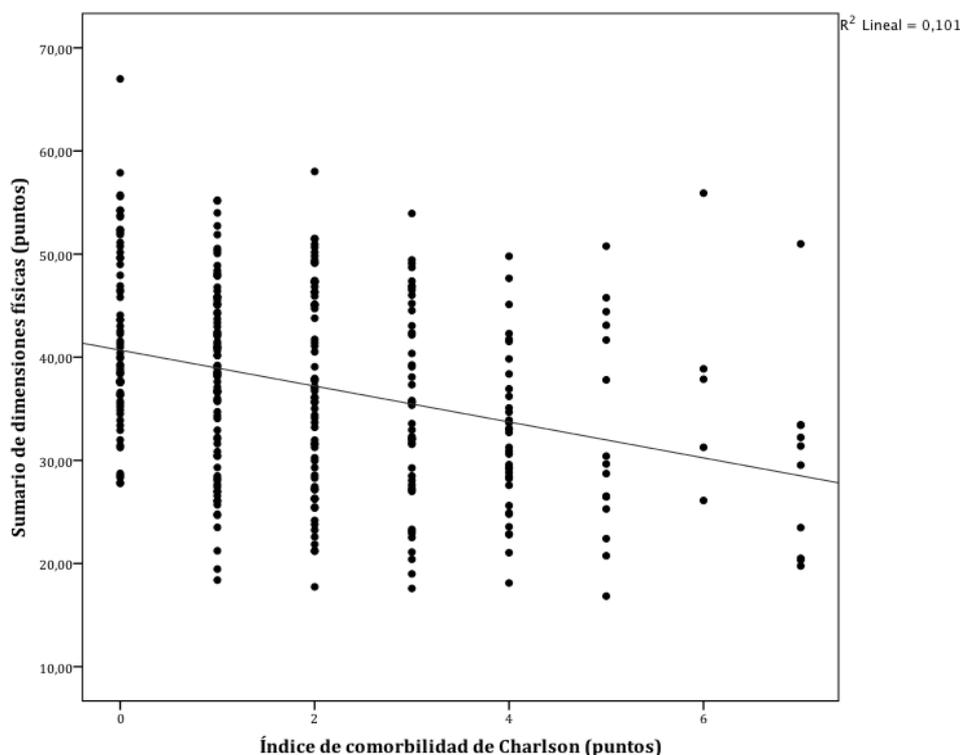
HADS-A: Hospital anxiety and depression scale – Ansiedad; HADS-D: Hospital anxiety and depression scale – Depresión; SDF: sumario de dimensiones físicas.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

* Prueba T o ANOVA.

Existe una correlación estadísticamente significativa y negativa entre la edad ($r=-0,184$, $p=0,001$), el índice de comorbilidad de Charlson ($r=-0,318$, $p<0,0001$) (figura 21), la HbA1c ($r=-0,199$, $p=0,002$), la glucemia al ingreso ($r=-0,120$, $p=0,041$) y la glucemia en ayunas ($r=-0,140$, $p=0,016$) con la puntuación en el sumario de dimensiones físicas.

Figura 21. Correlación entre la puntuación obtenida en el índice de comorbilidad de Charlson y en el sumario de dimensiones físicas del SF-36.



En un modelo de regresión lineal múltiple, el presentar una puntuación más baja en el sumario de dimensiones físicas se asoció significativamente a una mayor puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson ($\beta=-0,255$, $p=0,002$), a una puntuación superior en la escala HADS-depresión ($\beta=-0,288$, $p<0,0001$) y a una glucemia al ingreso más elevada ($\beta=-0,184$, $p=0,035$), pero no al sexo, a la presencia o no de diabetes conocida, a la puntuación obtenida en la escala HADS-ansiedad, a la HbA1c o a la glucemia en ayunas.

Se obtuvo una puntuación más baja en el sumario de dimensiones mentales en mujeres que en varones, en sujetos con puntuación patológica en la escala HADS-depresión que en aquellos con resultado normal o límite, y en sujetos con puntuación patológica en la escala HADS-ansiedad que en aquellos con resultado normal o límite (tabla 20). No fue significativamente distinto en sujetos con y sin diabetes conocida y según el motivo de ingreso (tabla 20). Tampoco encontramos

correlaciones estadísticamente significativas entre la edad ($r=0,049$, $p=0,371$), el índice de comorbilidad de Charlson ($r=0,005$, $p=0,927$), la HbA1c ($r=-0,037$, $p=0,575$), la glucemia al ingreso ($r=0,104$, $p=0,076$) y la glucemia en ayunas ($r=-0,90$, $p=0,120$) con la puntuación en el sumario de dimensiones mentales.

Tabla 20. Características clínicas de los sujetos y la puntuación obtenida en el sumario de dimensiones mentales del cuestionario SF-36.

VARIABLES	Puntuación SDM	p*
Sexo		0,015
Varón	35,1±9,6	
Mujer	31,4±9,7	
Motivo de ingreso		0,284
Síndrome coronario agudo	33,7±9,8	
Coronariografía programada	34,6±8,7	
Insuficiencia cardiaca	32,0±10,2	
Arritmia, valvulopatía, otros	31,5±9,9	
Diabetes conocida		0,693
No	33,4±9,8	
Sí	32,9±9,6	
Puntuación HADS-D		<0,0001
Normal/Límite	35,1±9,1	
Patológica	26,1±8,7	
Puntuación HADS-A		<0,0001
Normal/Límite	36,41±8,68	
Patológica	26,84±98,57	

HADS-A: Hospital anxiety and depression scale – Ansiedad; HADS-D: Hospital anxiety and depression scale – Depresión; SDM: sumario de dimensiones mentales.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

* Prueba T o ANOVA.

En un modelo de regresión lineal múltiple, el presentar una puntuación más baja en el sumario de dimensiones mentales se asoció significativamente con una mayor puntuación en la escala HADS-depresión ($\beta=-0,342$, $p<0,0001$) y con una puntuación superior en la escala HADS-ansiedad ($\beta=-0,349$, $p<0,0001$), pero no con el sexo.

1.4 Características clínicas, síntomas de depresión y ansiedad y calidad de vida de los en sujetos con diabetes conocida

1.4.1 Características clínicas y de control metabólico

De todos sujetos hospitalizados en la planta de Cardiología durante los meses de Junio, Octubre, Noviembre y Diciembre de 2008 y Enero de 2009, 152 (33,5%) referían tener DM2. La duración media de la diabetes fue de 12 años y los pacientes tenían un aceptable control metabólico medido por la HbA1c (tabla 21).

Tabla 21. Características clínicas de los pacientes con diabetes conocida.

VARIABLES	DIABETES CONOCIDA
Edad al debut (años)	56,5±11,7
Tiempo evolución diabetes (años)	12,1±10,7
HbA1c determinada al ingreso (%)	7,5±1,4
Glucemia al ingreso (mg/dl)	196,1±79,8
Glucemia en ayunas (mg/dl)	153,0±62,1

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

La figura 22 muestra el tratamiento hipoglucemiante domiciliario de estos sujetos. Destaca que casi la mitad de ellos estaba recibiendo ADOs, y que más de un 10% no tenían tratamiento farmacológico. Tal y como se esperaba, un elevado porcentaje de sujetos con diabetes conocida refería otros factores de riesgo cardiovascular en el momento del ingreso, fundamentalmente HTA y dislipemia (figura 23). La presencia de complicaciones macrovasculares relacionadas con la diabetes fueron más frecuente que las microvasculares (figura 24), de hecho casi el 60% de los pacientes ya tenían un diagnóstico previo de cardiopatía isquémica.

Figura 22. Tratamiento hipoglucemiante domiciliario de los pacientes con diabetes conocida hospitalizados en la planta de Cardiología.

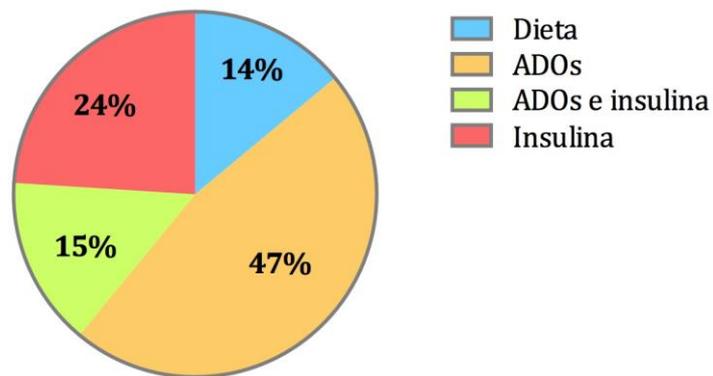


Figura 23. Factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes conocida.

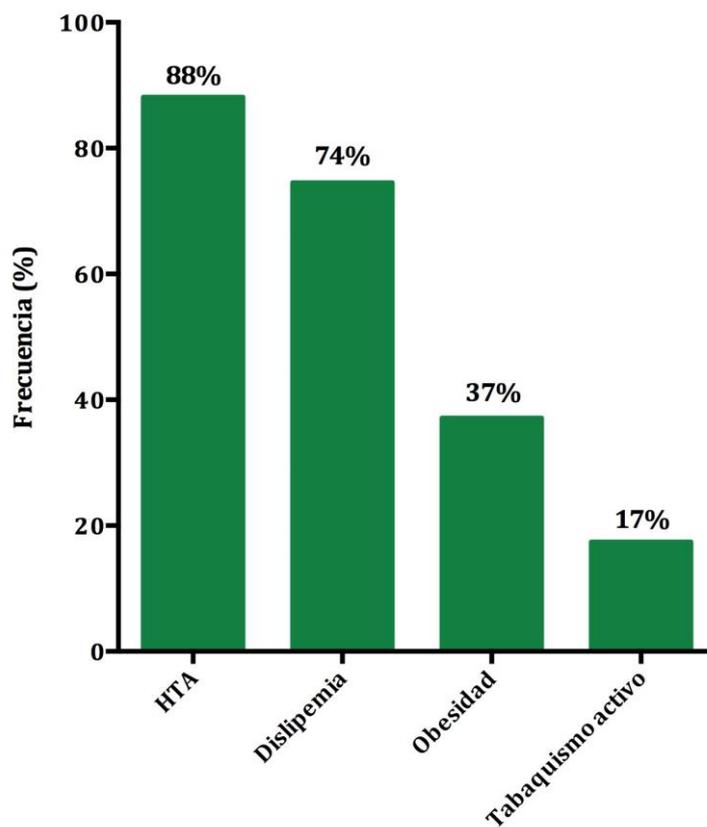
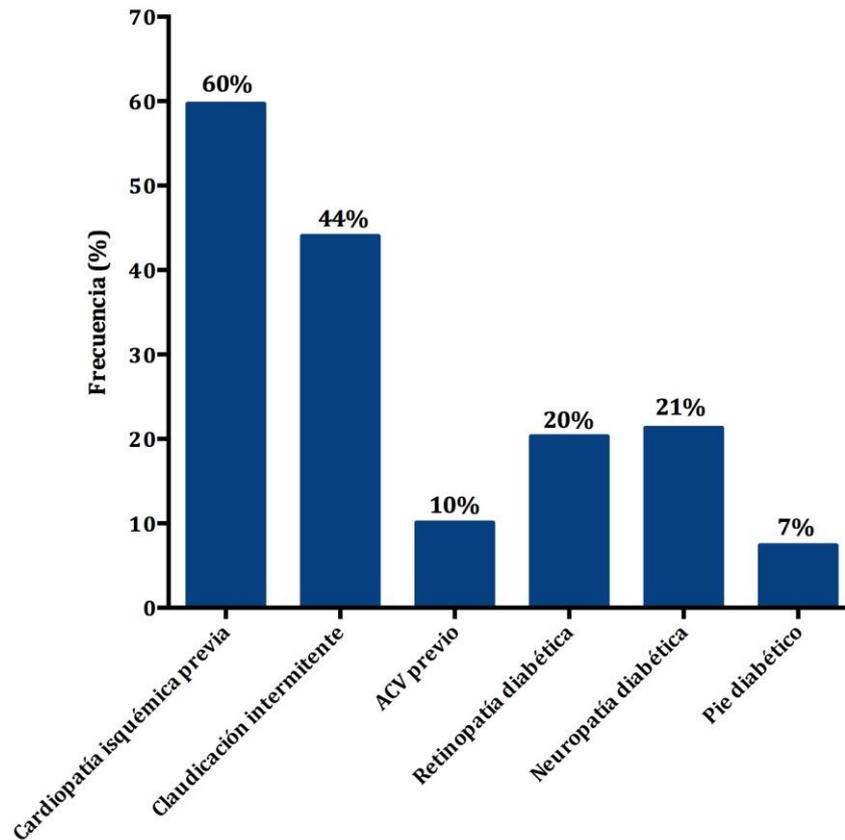
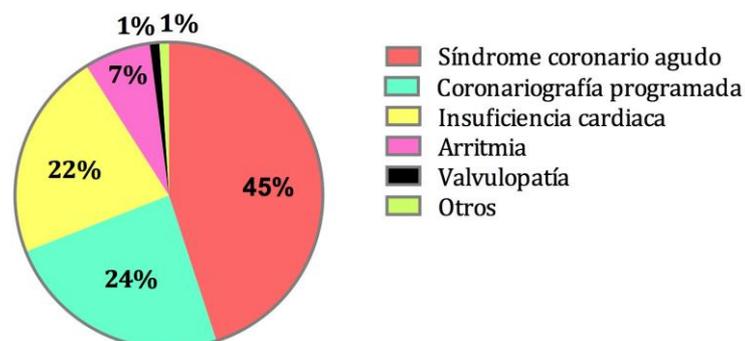


Figura 24. Complicaciones macrovasculares y microvasculares en los pacientes con diabetes conocida.



La patología isquémica, tanto urgente como programada, fue el motivo de ingreso más frecuente, seguido de la insuficiencia cardiaca (figura 25). Las causas del ingreso hospitalario no eran diferentes de la de los sujetos sin diabetes conocida previamente ($p=0,417$).

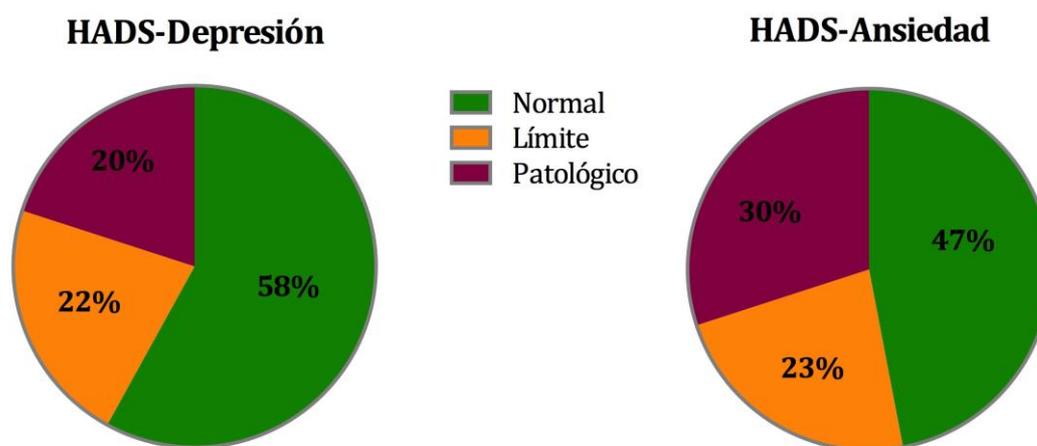
Figura 25. Motivo de ingreso en los pacientes con diabetes conocida hospitalizados en la planta de Cardiología.



1.4.2 Síntomas de depresión y ansiedad

Los resultados de la escala HADS para depresión y ansiedad se muestran en la figura 26. El 20% de los pacientes con diabetes presentan una puntuación patológica en la escala HADS-depresión, con una media de $7,1 \pm 4,8$ puntos, y el 30% lo hicieron en la escala HADS ansiedad, con una media de $8,2 \pm 4,9$ puntos.

Figura 26. Resultados de la escala HADS realizada en los sujetos con diabetes conocida.



Los sujetos con diabetes y con una puntuación patológica en la escala HADS-depresión tenían un tiempo de evolución de la diabetes superior, eran con más frecuencia mujeres, estaban tratados con insulina en domicilio más que con ADOs solos o dieta, tenían complicaciones microvasculares, y estaban recibiendo fármacos antidepresivos y ansiolíticos de forma ambulatoria. No encontramos diferencias en la edad, la puntuación obtenida en el índice de comorbilidad de Charlson, el valor de HbA1c, la glucemia al ingreso y la glucemia en ayunas (tabla 22).

En un modelo de regresión logística, la probabilidad de presentar un resultado patológico en la escala HADS-depresión no fue diferente según el sexo, la presencia de complicaciones microvasculares o el tiempo de evolución de la diabetes. El estar recibiendo insulina en domicilio, o el estar tomando fármacos antidepresivos o

ansiolíticos se han asociado a un riesgo más elevado de presentar un resultado patológico en la escala HADS-depresión (tabla 23, modelo A). Si se excluyen del modelo las variables tratamiento antidepresivo y tratamiento ansiolítico, ni el sexo ni el tiempo de evolución de la diabetes ni la presencia de complicaciones microvasculares aumentan de forma estadísticamente significativa el riesgo de tener una puntuación patológica en la escala HADS-depresión (tabla 23, modelo B).

Tabla 22. Características clínicas y de control metabólico de los sujetos con diabetes conocida según la puntuación obtenida en la escala HADS depresión.

Variab les	HADS-D patológica	HADS-D normal/límite	p*
Edad (años)	68,4±9,8	68,2±8,5	0,913
Sexo			0,03
Hombre	14,8	85,2	
Mujer	37,3	62,7	
Tto hipoglucemiante domicilio			<0,0001
ADOs solo o dieta	9,5	90,5	
Insulina o ADOs+insulina	37,3	62,7	
Tratamiento antidepresivo			0,005
No	17,1	82,9	
Sí	50,0	50,0	
Tratamiento ansiolítico			<0,0001
No	11,8	88,2	
Sí	44,1	55,9	
Complicaciones macrovasculares			0,182
No	10,0	90,0	
Sí	23,3	76,7	
Complicaciones microvasculares			0,023
No	14,6	85,4	
Sí	31,8	68,2	
I comorbilidad Charlson (puntos)	3,6±0,1,6	3,2±1,7	0,227
Duración diabetes (años)	16,4±13,8	11,1±9,5	0,023
HbA1c (%)	7,6±1,4	7,5±1,4	0,773
Glucemia casual ingreso (mg/dl)	211±63	197±81	0,418
Glucemia en ayunas (mg/dl)	172±70	148±60	0,099

ADOs: antidiabéticos orales; HADS-D: Hospital anxiety and depression scale - Depresión.

Los datos se representan como media ± desviación estándar o como proporciones.

* Test T o test de Chi cuadrado para comparar sujetos con puntuación patológica de la escala HADS-depresión con sujetos con puntuación normal/límite.

Tabla 23. Probabilidad (odds ratio) de presentar un resultado patológico en la escala HADS-depresión en los sujetos con diabetes conocida.

Modelo A.

VARIABLES EN EL MODELO	OR	IC 95%	p
Sexo			
Mujer	2,02	0,72-6,77	0,167
Varón	CR	-	-
Tto hipoglucemiante domicilio			
Insulina	3,64	1,07-12,22	0,038
No insulina	CR	-	-
Tratamiento antidepresivo			
Sí	4,92	1,05-23,89	0,046
No	CR	-	-
Tratamiento ansiolítico			
Sí	3,37	1,18-10,38	0,030
No	CR	-	-
Complicaciones microvasculares			
Sí	1,34	0,42-4,31	0,622
No	CR	-	-
Tiempo evolución diabetes	0,99	0,94-1,06	0,924

Modelo B.

VARIABLES EN EL MODELO	OR	IC 95%	p
Sexo			
Mujer	2,17	0,82-5,79	0,120
Mujer	CR	-	-
Tto hipoglucemiante en domicilio			
Insulina	5,05	1,67-15,29	0,004
No insulina	CR	-	-
Complicaciones microvasculares			
Sí	1,59	0,58-4,36	0,363
No	CR	-	-
Tiempo evolución diabetes	1,00	0,95-1,04	0,840

CR: criterio de referencia; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Variable dependiente: resultado patológico en la escala HADS-depresión.

Los sujetos con diabetes y con una puntuación patológica en la escala HADS-ansiedad tuvieron una glucemia al ingreso superior, fueron con más frecuencia mujeres que hombres, tuvieron complicaciones microvasculares en mayor proporción y estuvieron recibiendo fármacos ansiolíticos de forma ambulatoria con más frecuencia (tabla 24).

Tabla 24. Características clínicas y de control metabólico de los sujetos con diabetes conocida según la puntuación obtenida en la escala HADS ansiedad.

Variables	HADS-A patológica	HADS-A normal/límite	p*
Edad (años)	66,0±9,3	69,2±8,4	0,065
Sexo			0,006
Hombre	21,0	79	
Mujer	44,4	55,6	
Ttto hipoglucemiante domicilio			0,719
ADOs solo o dieta	28,4	71,6	
Insulina	31,4	68,6	
Tratamiento antidepressivo			0,072
No	26,7	73,3	
Sí	50,0	50,0	
Tratamiento ansiolítico			0,001
No	21,1	78,9	
Sí	52,9	47,1	
Complicaciones macrovasculares			0,421
No	35,0	65,0	
Sí	26,2	73,8	
Complicaciones microvasculares			0,037
No	23,2	76,8	
Sí	40,9	59,1	
I comorbilidad Charlson (puntos)	3,3±1,6	3,3±1,7	0,895
Duración diabetes (años)	12,7±9,4	12,0±11,3	0,717
HbA1c (%)	7,4±1,2	7,6±1,4	0,537
Glucemia casual ingreso (mg/dl)	221±76	190±76	0,049
Glucemia en ayunas (mg/dl)	148±53	156±67	0,566

ADOs: antidiabéticos orales; HADS-A: Hospital anxiety and depression scale - Ansiedad.

* Prueba T o test de Chi cuadrado para comparar sujetos con puntuación patológica de la escala HADS-depresión con sujetos con puntuación normal/límite.

En un modelo de regresión logística, la probabilidad de presentar un resultado patológico en la escala HADS-ansiedad no fue diferente según el sexo, la glucemia al ingreso o la presencia de complicaciones microvasculares. Sólo el estar tomando fármacos ansiolíticos se ha asociado a un riesgo más elevado de presentar un resultado patológico en la escala HADS-ansiedad (tabla 25, modelo A). Si se excluye del modelo la variable tratamiento ansiolítico, el sexo y la glucemia al ingreso se asocian de forma estadísticamente significativa a la mayor probabilidad de tener una puntuación patológica en la escala HADS-depresión (tabla 25, modelo B).

Tabla 25. Probabilidad (odds ratio) de presentar un resultado patológico en la escala HADS-ansiedad en los sujetos con diabetes conocida.

Modelo A.

Variabes en el modelo	OR	IC 95%	p
Glucemia al ingreso	1,00	0,99-1,01	0,130
Sexo			
Mujer	2,52	0,98-6,51	0,056
Varón	CR	-	-
Tratamiento ansiolítico			
Sí	3,18	1,26-8,00	0,014
No	CR	-	-
Complicaciones microvasculares			
Sí	1,10	0,41-2,94	0,842
No	CR	-	-

Modelo B.

Variabes en el modelo	OR	IC 95%	p
Glucemia al ingreso	1,01	1,00-1,01	0,033
Sexo			
Varón	CR	-	-
Mujer	3,09	1,32-7,29	0,010
Complicaciones microvasculares			
Sí	1,47	0,62-3,49	0,378
No	CR	-	-

CR: criterio de referencia; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Variable dependiente: resultado patológico en la escala HADS-ansiedad.

1.4.3 Calidad de vida

Los resultados del cuestionario SF-36 se muestran en la tabla 26. Las puntuaciones más bajas se han obtenido en las dimensiones rol físico y rol emocional. En todas las dimensiones excepto en función social y salud mental, la media de la puntuación obtenida estuvo por debajo de 50. Sólo el 3% de los participantes presentaron una puntuación media en las dimensiones físicas o mentales superior al 50.

Tabla 26. Resultados del cuestionario SF-36 en los sujetos con diabetes conocida.

Dimensiones	Puntuación
Función física	48,2±28,0
Rol físico	8,2±10,9
Dolor corporal	46,3±31,3
Salud general	41,2±21,8
Vitalidad	42,4±26,3
Función social	58,8±30,3
Rol emocional	15,3±11,7
Salud mental	55,1±20,0
Sumario dimensiones físicas	34,9±8,9
Sumario dimensiones mentales	33,0±9,6

Los datos se representan como media ± desviación estándar.

Encontramos una puntuación más baja en el sumario de dimensiones físicas en aquellos sujetos en tratamiento con insulina que en los que no lo están, en los sujetos con antecedente de complicaciones macrovasculares y microvasculares y en los sujetos con una puntuación patológica en la escala HADS-depresión que en aquellos con resultado normal o límite, pero no ocurrió así según el sexo y según la puntuación obtenida en la escala HADS-ansiedad (tabla 27). Existe una correlación estadísticamente significativa y negativa del índice de comorbilidad de Charlson ($r=-0,308$, $p=0,001$) con la puntuación del sumario de dimensiones físicas. Sin embargo, no se ha encontrado una correlación significativa de la edad ($r=-0,180$, $p=0,242$), del tiempo de evolución de la diabetes ($r=-0,148$, $p=0,117$), de la glucemia al ingreso

($r=0,064$, $p=0,507$), de la glucemia en ayunas ($r=-0,149$, $p=0,140$), y de la HbA1c ($r=-0,041$, $p=0,673$) con la puntuación del sumario de dimensiones físicas.

Tabla 27. Características clínicas de los sujetos con diabetes conocida y la puntuación obtenida en el sumario de dimensiones físicas del cuestionario SF-36.

Variables	Puntuación SDF	p*
Sexo		0,145
Varón	35,8±9,2	
Mujer	33,3±8,2	
Tto hipoglucemiante domiciliario		0,031
ADOs solo o dieta	36,5±8,4	
Insulina	32,9±9,2	
Complicaciones macrovasculares		<0,0001
No	42,1±5,6	
Sí	33,8±8,8	
Complicaciones microvasculares		0,010
No	36,3±8,9	
Sí	32,0±7,9	
Puntuación HADS-D		0,001
Normal/Límite	36,2±8,6	
Patológica	29,8±7,8	
Puntuación HADS-A		0,378
Normal/Límite	35,3±9,1	
Patológica	33,7±8,0	

ADOs: antidiabéticos orales; HADS-A: Hospital anxiety and depression scale – Ansiedad; HADS-D: Hospital anxiety and depression scale – Depresión; SDF: sumario de dimensiones físicas.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

* Prueba T o ANOVA.

Se ha realizado un modelo de regresión lineal múltiple en el que se incluyeron las variables asociadas en el análisis univariante a presentar una peor calidad de vida. Se obtuvo que los antecedentes de complicaciones macrovasculares ($\beta=0,253$, $p=0,006$) y una puntuación superior en la escala HADS-depresión ($\beta=-0,323$, $p<0,0001$) se asociaron a una menor puntuación en el sumario de

dimensiones físicas. Sin embargo estar recibiendo tratamiento domiciliario con insulina ($\beta=-0,058$, $p=0,537$), una mayor puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson ($\beta=-0,185$, $p=0,055$) o a los antecedentes de complicaciones microvasculares ($\beta=0,110$, $p=0,217$) no se asociaron de forma significativa a una puntuación más baja en el sumario de dimensiones físicas.

Respecto al sumario de dimensiones mentales, se obtuvo una puntuación más baja en mujeres que en varones, en aquellos sujetos en tratamiento con insulina que en los que no lo están, en sujetos con antecedentes de complicaciones microvasculares, en sujetos con puntuación patológica en la escala HADS-depresión que en aquellos con resultado normal o límite, y en sujetos con puntuación patológica en la escala HADS-ansiedad que en aquellos con resultado normal o límite (tabla 28). No encontramos correlaciones estadísticamente significativas de la edad ($r=0,003$, $p=0,978$), del tiempo de evolución de la diabetes ($r=-0,161$, $p=0,087$), del índice de comorbilidad de Charlson ($r=0,043$, $p=0,640$), de la HbA1c ($r=-0,031$, $p=0,755$), de la glucemia al ingreso ($r=0,128$, $p=0,181$) y de la glucemia en ayunas ($r=-0,103$, $p=0,307$) con la puntuación en el sumario de dimensiones mentales.

En un modelo de regresión lineal múltiple, el presentar una puntuación más baja en el sumario de dimensiones mentales se asoció significativamente con una mayor puntuación en la escala HADS-depresión ($\beta=-0,379$, $p<0,0001$) y con una puntuación superior en la escala HADS-ansiedad ($\beta=-0,374$, $p<0,0001$), pero no con el sexo ($\beta=-0,003$, $p=0,969$), con estar recibiendo tratamiento con insulina ($\beta=0,017$, $p=0,826$) o con tener antecedentes de complicaciones microvasculares ($\beta=0,081$, $p=0,288$). Si se excluyen del modelo las puntuaciones en el cuestionario HADS, el presentar una puntuación más baja en el sumario de dimensiones mentales fue superior en los sujetos con complicaciones microvasculares ($\beta=0,182$, $p=0,044$) y en las mujeres ($\beta=0,202$, $p=0,042$), pero no en los que estaban recibiendo tratamiento ambulatorio con insulina ($\beta=0,119$, $p=0,210$)

Tabla 28. Características clínicas de los sujetos con diabetes conocida y la puntuación obtenida en el sumario de dimensiones mentales del cuestionario SF-36.

Variables	Puntuación SDM	p*
Sexo		0,011
Varón	34,7±9,9	
Mujer	30,1±8,3	
Tto hipoglucemiante domiciliario		0,021
ADOs solo o dieta	34,6±8,8	
Insulina	30,5±10,2	
Complicaciones macrovasculares		0,983
No	32,9±11,0	
Sí	33,0±8,5	
Complicaciones microvasculares		0,011
No	34,6±9,6	
Sí	29,9±8,9	
Puntuación HADS-D		<0,0001
Normal/Límite	35,4±8,6	
Patológica	24,2±7,7	
Puntuación HADS-A		<0,0001
Normal/Límite	35,6±9,5	
Patológica	27,1±7,7	

ADOs: antidiabéticos orales; HADS-A: Hospital anxiety and depression scale – Ansiedad; HADS-D: Hospital anxiety and depression scale – Depresión; SDM: sumario de dimensiones mentales.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

* Prueba T o ANOVA.

2 PARTE 2: Evaluación del metabolismo hidrocarbonado en los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología

Los resultados más relevantes de esta parte del trabajo han sido publicados (Colomo N, y col. *Stress hyperglycaemia in hospitalized patients with coronary artery disease and type 2 diabetes risk*. Eur J Clin Invest. 2013;43:1060-8). El artículo se adjunta al final de esta tesis, en el anexo.

2.1 Características clínicas

Cuatrocientos cuarenta sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología del Hospital Regional Universitario de Málaga entre Junio de 2008 y Septiembre de 2009 fueron incluidos en este estudio. Los datos sociodemográficos y el motivo de ingreso se muestran en la tabla 29. En más del 70% de los casos el ingreso se realizó de forma urgente.

Tabla 29. Datos sociodemográficos y motivo de ingreso de los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica.

VARIABLES	
Edad (años)	64,98±1,22
Sexo	
Varón	308 (70,0)
Mujer	132 (30,0)
Motivo de ingreso	
Síndrome coronario agudo	321 (73,0)
Coronariografía programada	119 (27,0)

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como n y proporción.

Ni la edad, ni el sexo, ni la glucemia en ayunas, ni la HbA1c eran distintos entre los sujetos que ingresaron de forma urgente respecto a los que lo hicieron de forma programada (tabla 30). Por el contrario, los sujetos que ingresaron de forma urgente presentaron una glucemia al ingreso significativamente superior que los que lo hicieron para la realización de una coronariografía programada.

Tabla 30. Diferencias sociodemográficas, clínicas y metabólicas entre los sujetos con un ingreso urgente y los sujetos con un ingreso programado.

Variables	Total	Ingreso urgente	Ingreso programado	p*
Edad (años)	65,1±11,2	65,3±11,5	64,1±10,4	0,31
Sexo (varón)	69,8	68,5	73,9	0,27
Glucemia casual ingreso (mg/dl)	137±60	142±61	120±56	0,01
Glucemia ayunas (mg/dl)	113±39	114±36	113±51	0,89
HbA1c (%)	6,4±1,2	6,4±1,1	6,6±1,3	0,21

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como proporción.

Prueba T o test Chi cuadrado para comparar las variables entre los sujetos con ingreso urgente y aquellos con ingreso programado

Casi el 25% de los sujetos estudiados tenían un diagnóstico previo de diabetes, y el 23% presentó un valor de HbA1c por encima de 5,9% (figura 27). Un 10% de los participantes se clasificaron como hiperglucemia de estrés. Sin embargo, menos de la mitad de los sujetos estudiados se clasificaron como metabolismo hidrocarbonado normal (figura 27).

Los sujetos con metabolismo hidrocarbonado normal eran significativamente más jóvenes que los sujetos de los grupos de diabetes conocida e hiperglucemia de estrés. Los sujetos con DM conocida y los que presentaron HbA1c>5,9 tuvieron un IMC significativamente superior que el resto. Sin embargo no hubo diferencias entre los grupos en la distribución por sexo (tabla 31). El índice de comorbilidad de Charlson fue significativamente superior en el grupo de sujetos con diabetes conocida respecto al obtenido en los sujetos con hiperglucemia de estrés y normal.

La probabilidad de haber precisado ingreso en UCI fue 2,5 veces superior en el grupo de hiperglucemia de estrés y 1,8 veces superior en el grupo de HbA1c>5,9 que en el grupo de metabolismo hidrocarbonado normal (tabla 31). La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y la presencia de antecedentes de enfermedad cardiovascular se muestran en la tabla 31 y en la figura 28.

Figura 27. Clasificación metabólica al ingreso.

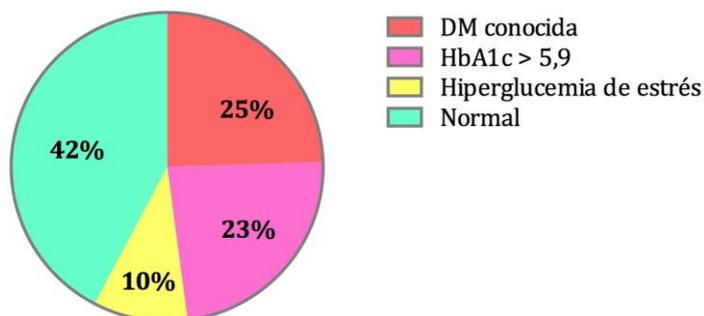


Figura 28. Factores de riesgo cardiovascular y antecedente de enfermedad cardiovascular según la clasificación metabólica al ingreso

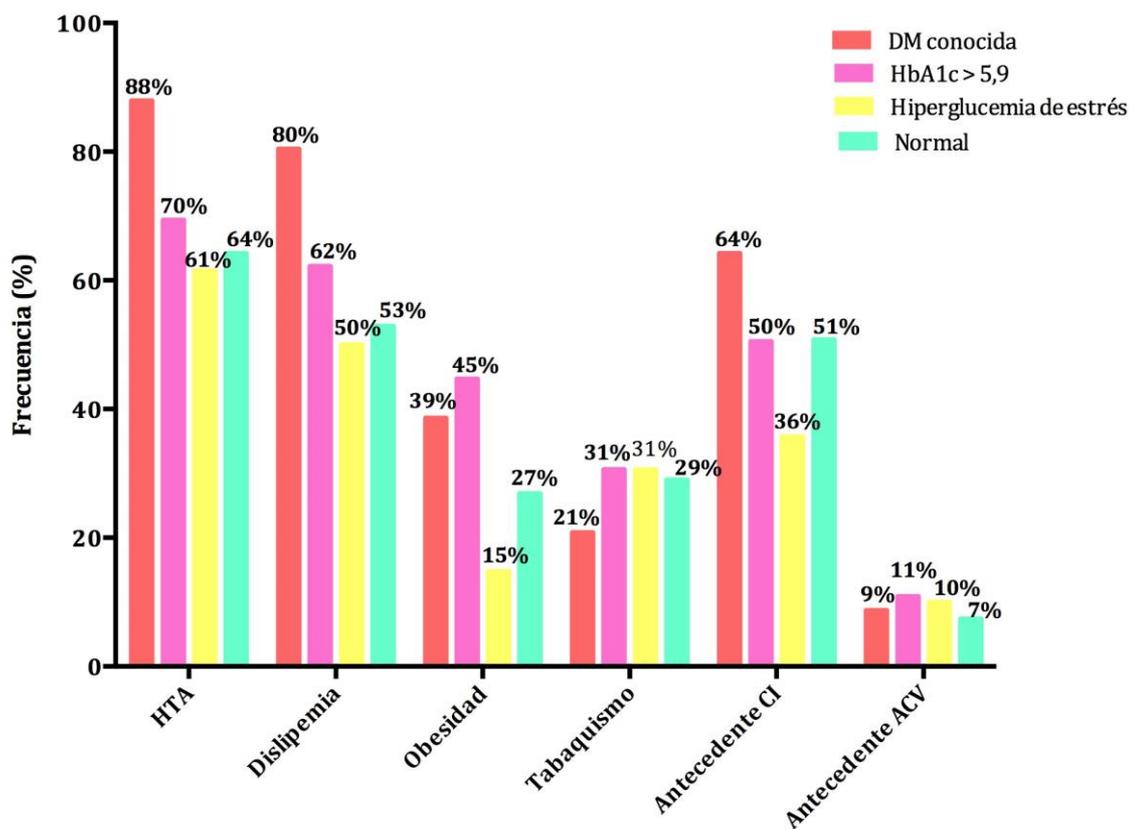


Tabla 31. Datos sociodemográficos y clínicos según la clasificación metabólica al ingreso.

VARIABLES	DMC (n=111)	HbA1c>5,9 (n=101)	HE (n=45)	Normal (n=183)	p
Edad (años)	67,4±9,4	66,2±11,4	67,0±12,9	62,2±11,1	<0,01 ^a
Sexo (%)					0,16
Varón	63,1	69,3	80,0	72,1	
Mujer	36,9	30,7	20,0	27,9	
Motivo ingreso					<0,01
SCA	21,5	27,7	10,9	39,9	
CP	31,9	11,8	6,7	49,6	
IIC (puntos)	3,1±1,6	1,4±1,4	1,1±1,1	1,2±1,2	<0,01 ^b
ICC excluida DM (puntos)	1,8±1,6	1,4±1,4	1,1±1,1	1,2±1,2	0,02 ^c
Estancia UCI %	30,6	38,8	46,7	26,1	0,02
OR (IC 95%)	1,3 (0,8-2,1)	1,8 (1,1-3,0)	2,5 (1,3-4,9)	CR	
Estancia UCI (días)	1,1±2,3	1,4±2,8	1,6±2,3	0,8±1,5	0,066
Estancia hospital (días)	7,6±5,8	8,9±5,8	7,7±5,1	6,1±3,9	0,043 ^a
CI %	63,3	50,5	34,9	41,8	<0,01
OR (IC 95%)	2,7 (1,6-4,6)	1,5 (0,9-2,4)	0,7 (0,4-1,4)	CR	
ACV %	8,4	11,1	7,3	7,5	
HTA %	85,5	68,8	60,0	64,4	0,02
OR (IC 95%)	2,6 (1,4-4,9)	1,0 (0,6-1,8)	0,6 (0,3-1,3)	CR	
Dislipemia %	79,1	61,5	51,2	52,9	<0,01
OR (IC 95%)	3,4 (1,9-5,8)	1,4 (0,9-2,4)	0,9 (0,5-1,8)	CR	
Tabaquismo activo %	21,6	31,3	28,9	29,4	0,42
IMC (kg/m²)	29,1±4,5	29,6±4,3	27,1±3,5	27,4±4,2	<0,01 ^a
CA (cm)					
Varón	105,4±9,8	105,8±10,4	102,4±10,7	101,4±11,3	0,13
Mujer	108,6±12,2	106,4±7,3	96,6±12,6	95,0±13,8	0,02 ^a

ACV: antecedente de accidente cerebrovascular; CA: circunferencia abdominal; CI: antecedente de cardiopatía isquémica; CP: coronariografía programada; CR: criterio de referencia; DMC: diabetes mellitus conocida; HE: hiperglucemia de estrés; IC: intervalo de confianza; IIC: índice de comorbilidad de Charlson; OR: odds ratio; SCA: síndrome coronario agudo; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, excepto sexo, estancia en UCI, HTA, dislipemia y tabaquismo activo que se expresan como proporciones.

Test de Chi cuadrado para comparar las variables categóricas entre los cuatro grupos de estudio.

Modelo lineal general ajustado por edad, sexo e IMC para comparar las variables cuantitativas entre los cuatro grupos de estudio. El análisis post hoc se ha realizado mediante el test de Duncan. ^a diferencias entre grupo normal con los grupos DM conocida y HbA1c>5,9; ^b diferencias entre el grupo DM conocida con los grupos normal, HbA1c>5,9 e hiperglucemia de estrés; ^c diferencias entre el grupo DM conocida con los grupos normal e hiperglucemia de estrés.

Respecto a los valores de glucemia plasmática y HbA1c recogidos durante el ingreso, el grupo de sujetos con DM conocida presentaron una glucemia casual al ingreso, una glucemia en ayunas y una HbA1c significativamente superiores al resto de grupos (tabla 32). Los sujetos con HbA1c>5,9 presentaron una HbA1c superior a los grupos de hiperglucemia de estrés y normal (tabla 32). Los sujetos con hiperglucemia de estrés presentaron una glucemia en ayunas al ingreso superior, aunque no estadísticamente significativa, que los sujetos con metabolismo hidrocarbonado normal y que los sujetos con HbA1c>5,9.

Tabla 32. Características metabólicas los sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica según la clasificación metabólica al ingreso.

	DMC	HbA1c>5,9	HE	Normal	p*
Glucemia casual ingreso (mg/dl)	192±83	129±46	133±27	110±30	<0,0001 ^a
Glucemia ayunas (mg/dl)	154±61	112±26	115±16	93±11	<0,0001 ^b
HbA1c (%)	7,6±1,4	6,5±0,6	5,6±0,3	5,5±0,3	<0,0001 ^c

DMC: diabetes mellitus conocida; HE: hiperglucemia de estrés.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

* Modelo lineal general ajustado por edad, sexo e IMC, el análisis posthoc se ha realizado mediante el test de Duncan.

^a diferencias entre los grupos: DMC y HbA1c>5,9, DMC e HE, DMC y normal, HbA1c>5,9 y normal.

^b diferencias entre los grupos: DMC y HbA1c>5,9, DMC e HE, DMC y normal, HbA1c>5,9 y normal, HE y normal.

^c diferencias entre los grupos: DMC y HbA1c>5,9, DMC e HE, DMC y normal, HbA1c>5,9 y normal, HbA1c>5,9 e HE.

De los 440 pacientes incluidos en esta parte del estudio, 261 habían participado también en la primera parte, así que disponemos de la información sobre síntomas de depresión y ansiedad y calidad de vida procedente de los cuestionarios HADS y SF-36. No se encontraron diferencias en la presencia de síntomas de depresión ($p=0,602$) y ansiedad ($p=0,842$) entre los grupos de la clasificación metabólica al ingreso (figura 29). La media de puntos obtenidos en la escalas HADS-depresión y HADS-ansiedad fue inferior en los pacientes con diabetes conocida y en aquellos con HbA1c>5,9 que en aquellos con hiperglucemia de estrés y normal, aunque no alcanzó significación estadística (tabla 33). Sin embargo, los pacientes con diabetes conocida sí que presentaron peor calidad de vida cuando se evaluaron las dimensiones físicas que los pacientes con un metabolismo hidrocarbonado normal (tabla 33).

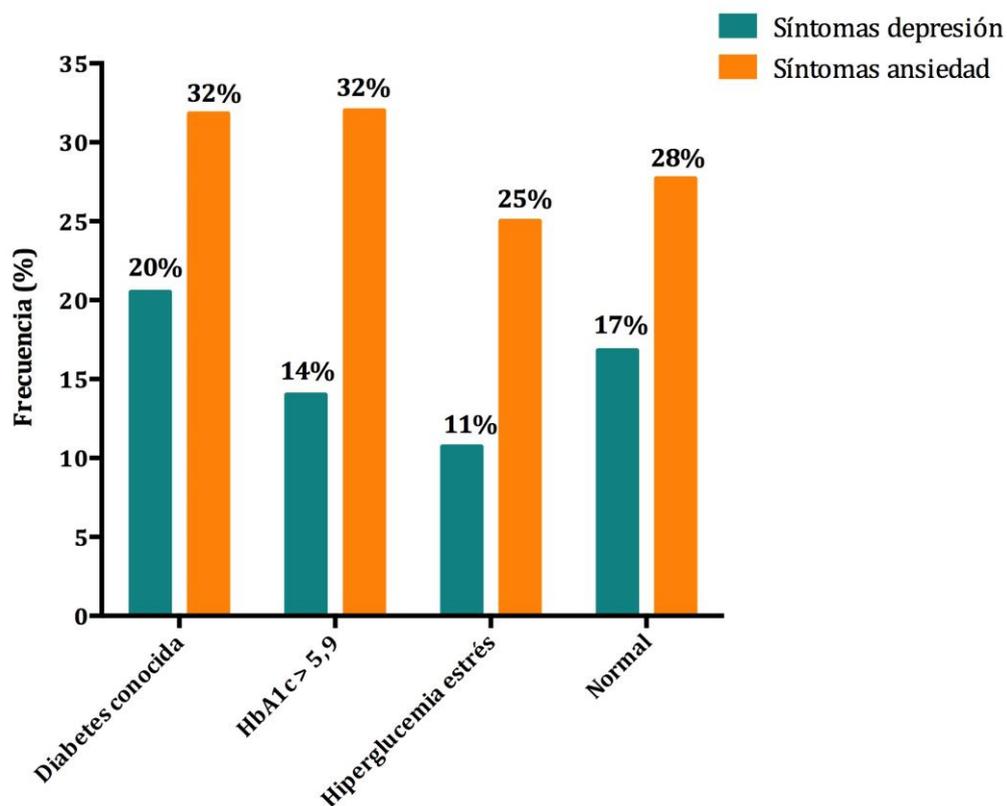
Tabla 33. Puntuación obtenida en la escala HADS y en el cuestionario SF-36 según clasificación metabólica al ingreso.

	DMC (n=81)	HbA1c>5,9 (n=48)	HE (n=25)	Normal (n=107)	p*
HADS-D (puntos)	6,8±4,5	6,3±3,8	5,9±4,1	5,8±4,5	0,48
HADS-A (puntos)	8,4±4,9	8,3±4,8	7,4±4,8	7,9±4,9	0,77
SD físicas (puntos)	35,5±8,4	38,5±8,9	40,5±10,9	39,5±9,1	0,013 ^a
SD mentales (puntos)	33,7±10,1	31,4±10,0	36,4±8,5	35,1±9,3	0,087

DMC: diabetes mellitus conocida; HADS-A: hospital anxiety and depression scale – ansiedad; HADS-D: hospital anxiety and depression scale – depresión; HE: hiperglucemia de estrés; SD: sumario de dimensiones.

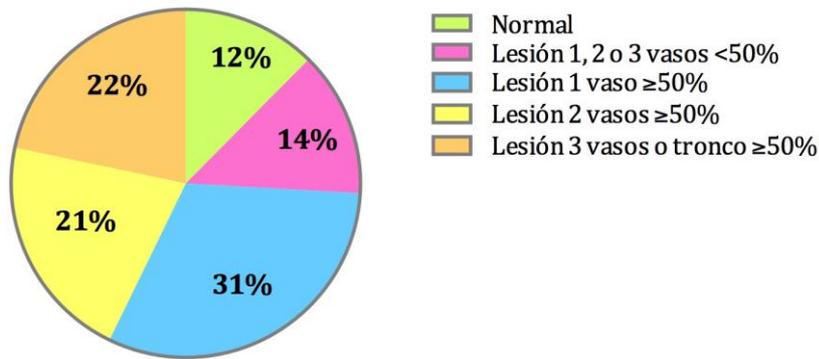
Los datos se expresan como media ± desviación estándar. *Análisis ANOVA. El estudio posthoc se ha realizado mediante el test de Duncan. ^a Diferencias entre DMC y normal.

Figura 29. Síntomas de depresión y ansiedad según la clasificación metabólica al ingreso.



Al 81% de los sujetos hospitalizados se les realizó una angiografía coronaria. El 74% de los pacientes que se sometieron a una coronariografía presentaron lesiones coronarias significativas, aunque sólo en el 42% de los casos se realizó una angioplastia durante la coronariografía para el tratamiento de las lesiones coronarias. Los resultados de la coronariografía realizada durante el ingreso hospitalario se muestran en la figura 30.

Figura 30. Resultado de la coronariografía.



En la figura 31 se muestran los resultados de la coronariografía según los grupos de clasificación metabólica al ingreso. La probabilidad de presentar lesiones coronarias más severas fue mayor en los sujetos con DM conocida que en los sujetos con hiperglucemia de estrés, HbA1c>5,9% y normal (tabla 34, modelo A). Cuando el modelo de regresión se ajustó también por el consumo de hipolipemiantes y por el tabaquismo activo, la fuerza de asociación y la significación estadística entre las lesiones coronarias y la clasificación metabólica al ingreso desaparecieron (tabla 34, modelo B).

Por otro lado, la proporción de sujetos que precisaron la realización de una angioplastia coronaria no fue significativamente distinta entre los grupos ($p=0,237$) (figura 32).

Figura 31. Resultados de la coronariografía según la clasificación metabólica al ingreso.

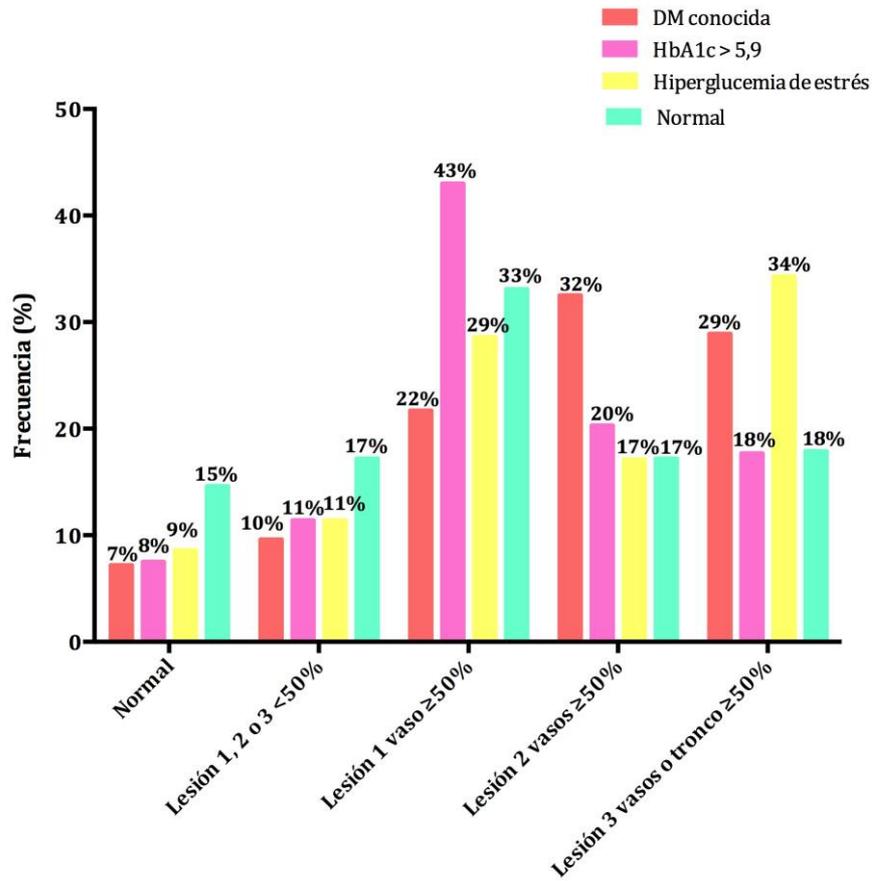


Figura 32. Realización de angioplastia coronaria según la clasificación metabólica al ingreso.

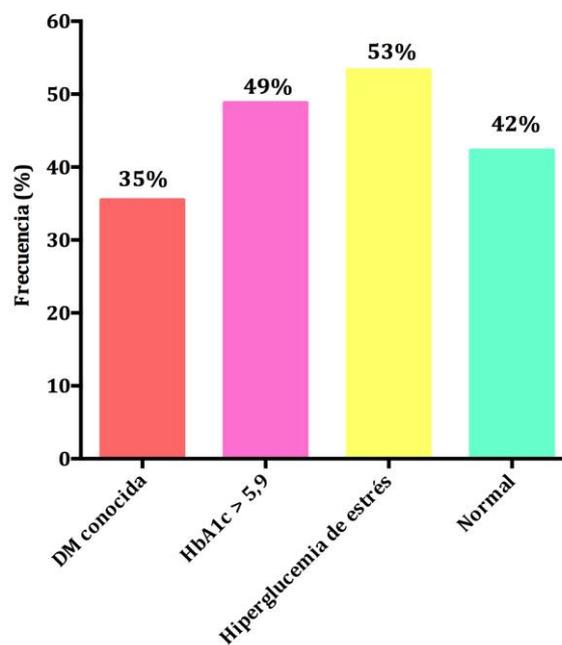


Tabla 34. Resultado de la coronariografía realizada según la clasificación metabólica al ingreso.

Modelo A.

	Análisis 1	Análisis 2	Análisis 3	Análisis 4
DM conocida				
OR, IC95%	1,1 (0,3-3,9)	1,2 (0,4-3,3)	3,8 (1,3-12,2)	3,5 (1,2-10,3)
HbA1c>5,9				
OR, IC 95%	1,8 (0,5-6,2)	2,7 (0,9-7,6)	3,2 (0,9-10,2)	1,6 (0,5-5,4)
HE				
OR, IC 95%	2,2 (0,4-12,1)	1,5 (0,4-6,6)	2,2 (0,4-11,3)	3,1 (0,6-14,6)
Normal				
OR, IC 95%	CR	CR	CR	CR

CR: criterio de referencia; DM: diabetes mellitus; HE: hiperglucemia de estrés; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Se han realizado cuatro análisis de regresión logística ajustados por edad, sexo e IMC:

- Análisis 1: variable dependiente normal vs. lesión 1, 2 o 3 vasos < 50%.
- Análisis 2: variable dependiente normal vs. lesión 1 vaso ≥ 50%.
- Análisis 3: variable dependiente normal vs. lesión 2 vasos ≥ 50%.
- Análisis 4: variable dependiente normal vs. lesión 3 vasos o tronco ≥ 50%.

Modelo B.

	Análisis 1	Análisis 2	Análisis 3	Análisis 4
DM conocida				
OR, IC 95%	0,9 (0,2-5,5)	0,6 (0,1-2,9)	2,6 (0,5-12,4)	2,0 (0,4-10,8)
HbA1c > 5,9				
OR, IC 95%	1,1 (0,3-4,6)	1,8 (0,6-5,6)	3,0 (0,7-12,9)	1,0 (0,2-4,3)
HE				
OR, IC 95%	1,9 (0,1-27,7)	2,8 (0,4-20,7)	7,8 (0,6-94,7)	3,0 (0,4-23-5)
Normal				
OR, IC 95%	CR	CR	CR	CR

CR: criterio de referencia; DM: diabetes mellitus; HE: hiperglucemia de estrés; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. Se han realizado los cuatro análisis de regresión logística del modelo anterior, ajustados por edad, sexo, IMC, tratamiento hipolipemiante y tabaquismo activo, de forma similar al modelo anterior.

2.2 Estado del metabolismo hidrocarbonado de los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica y sin diabetes conocida previamente y comparación con los sujetos de la población general

De los 329 sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica y que no tenían un diagnóstico de diabetes, 199 fueron re-evaluados de forma ambulatoria a los tres meses tras el alta hospitalaria mediante la realización de una PTOG. El tiempo medio transcurrido entre el alta y la visita ambulatoria fue de 88 días. La tabla 35 muestra las diferencias clínicas entre los sujetos que fueron re-evaluados y los que no. Sólo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la edad, siendo los sujetos que acudieron a la visita de re-evaluación ambulatoria más jóvenes.

Tabla 35. Diferencias clínicas entre los sujetos sin diabetes conocida hospitalizados por cardiopatía isquémica que realizaron la PTOG a los tres meses tras el alta hospitalaria y los que no la hicieron.

Variables	Sí PTOG (n=199)	No PTOG (n=124)	p*
Edad (años)	62,8±11,7	66,8±11,1	0,005
Sexo (Varón/Mujer)	44,4/37,9	55,6/62,1	0,188
IMC (kg/m ²)	28,5±4,2	27,4±4,3	0,056
HbA1c (%)	5,9±0,5	6,0±0,9	0,833
Motivo de ingreso			0,472
Síndrome coronario agudo	64,5	35,5	
Coronariografía programada	69,5	30,5	
Clasificación metabólica al ingreso			0,081
HbA1c>5,9	36,0	24,3	
Hiperglucemia de estrés	14,3	11,1	
Normal	49,7	64,6	

IMC: índice de masa corporal; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como proporciones.

* Prueba T o prueba Chi cuadrado para comparar variables cuantitativas o categóricas respectivamente, entre los sujetos que realizaron la PTOG y los que no lo hicieron.

La PTOG muestra que el 27,4% de los sujetos estudiados sin diabetes conocida tenían diabetes, un 11,2% GBA + ITG, un 33,5% ITG, un 3,6% GBA y sólo un 24,4% un metabolismo hidrocarbonado normal.

Se han comparado las características sociodemográficas y clínicas de los 199 sujetos re-evaluados ambulatoriamente tras el ingreso por sospecha de cardiopatía isquémica con 199 sujetos de la población general que participaron en el estudio di@bet.es. Los sujetos del estudio di@bet.es se han seleccionado uno a uno para que coincidan en edad, sexo e IMC con los sujetos de la población de estudio. La tabla 36 muestra las diferencias clínicas entre los sujetos de los dos estudios. Los datos sociodemográficos y clínicos de los sujetos de la población de estudio que se muestran en la tabla se recogieron durante el ingreso hospitalario, mientras que los datos de la exploración física corresponden a la re-evaluación ambulatoria. El porcentaje de sujetos con HTA, dislipemia, tabaquismo activo, cardiopatía isquémica previa y en tratamiento con antihipertensivos e hipolipemiantes fue significativamente superior en los sujetos de la población de estudio. Sin embargo, la presión arterial medida en la visita ambulatoria fue significativamente superior en los sujetos del estudio di@bet.es, probablemente en relación a un menor consumo de fármacos antihipertensivos en este grupo.

Ninguno de los sujetos de la población de estudio y del estudio di@bet.es tenían diabetes conocida o estaban recibiendo tratamiento hipoglucemiante previamente a la realización de la PTOG.

Tabla 36. Diferencias en los datos sociodemográficos y clínicos entre los sujetos de la población de estudio y los sujetos del estudio di@bet.es.

Variables	Población estudio	di@bet.es	p*
Edad (años)	63,0±11,6	63,0±11,6	0,993
Sexo			0,999
Varón	73,4	73,3	
Mujer	26,6	26,6	
HTA	57,9	42,1	<0,0001
Dislipemia	61,2	40,2	<0,0001
Tabaquismo activo	30,3	18,3	0,004
Antecedente de CI	82,1	17,9	<0,0001
Antecedente de ACV	7,1	3,0	0,063
Tratamiento antihipertensivo	67,4	17,6	<0,0001
Tratamiento hipolipemiente	48,9	36,2	0,013
IMC (kg/m²)	29,0±4,7	29,0±4,2	0,945
Circunferencia abdominal (cm)			
Varón	101,7±10,6	100,9±9,6	0,512
Mujer	99,6±13,5	96,5±13,9	0,252
PA sistólica (mmHg)	130,1±19,9	141,9±19,8	<0,0001
PA diastólica (mmHg)	70,6±9,8	80,4±9,9	<0,0001

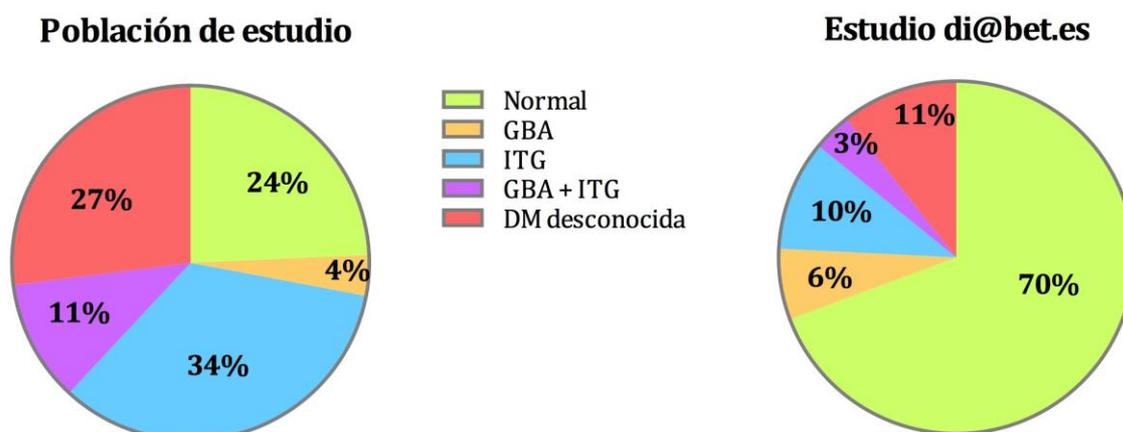
ACV: accidente cerebrovascular; CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PA presión arterial.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como proporciones.

* Prueba T o prueba de Chi cuadrado para comparar variables cuantitativas o categóricas respectivamente, entre los sujetos del estudio Cardiología y los sujetos del estudio di@bet.es.

El resultado de la PTOG también fue significativamente distinto entre los sujetos de la población de estudio y los participantes del estudio di@bet.es ($p<0,0001$) (figura 33). Encontramos una prevalencia de diabetes desconocida e ITG casi tres veces superior en la población de estudio que en los participantes del estudio di@bet.es. Específicamente, el porcentaje de sujetos con un metabolismo hidrocarbonado normal fue del 70% en el estudio di@bet.es mientras que el porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica de nuestro estudio que tuvieron un metabolismo hidrocarbonado normal fue solo del 24,4%.

Figura 33. Resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa en la población de estudio y en los participantes del estudio di@bet.es.



Respecto a los datos bioquímicos, tanto la glucemia en ayunas como a los 120 minutos durante la PTOG fueron significativamente superiores entre los sujetos de la población de estudio que en los participantes del estudio di@bet.es, al igual que la PCR-us, aunque esta última no alcanzó significación estadística. Sin embargo, el HOMA-IR fue significativamente inferior en la población de estudio (tabla 37).

Tabla 37. Diferencias en los datos bioquímicos entre los sujetos del estudio de Cardiología y los sujetos del estudio di@bet.es.

Variabes	Población estudio	di@bet.es	p*
Glucemia ayunas PTOG (mg/dl)	101,3±14,8	97,4±16,1	0,017
Glucemia 120 min PTOG (mg/dl)	145,5±52,7	130,0±56,6	0,014
HOMA-IR	1,9±1,5	2,3±1,4	0,044
PCR-us (mg/l)	4,5±9,4	3,4±5,5	0,198

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible.

* Prueba T para comparar las variables entre los sujetos del estudio Cardiología y los sujetos del estudio di@bet.es

2.3 Marcadores bioquímicos, inflamatorios, de función de célula beta y de sensibilidad a insulina en sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica y sin diabetes conocida previamente

La tabla 38 muestra las diferencias en los marcadores bioquímicos, inflamatorios, de función de célula beta y de sensibilidad a la insulina entre la hospitalización y la visita ambulatoria en los 199 sujetos que fueron re-evaluados.

Los sujetos con hiperglucemia de estrés y con $HbA1c > 5,9$ presentaron unos niveles de triglicéridos y AGL durante el ingreso significativamente superiores a los sujetos clasificados como metabolismo hidrocarbonado normal. Sin embargo los niveles de PCR-us e IL-6 sólo fueron más elevados durante el ingreso en los sujetos con hiperglucemia de estrés, y ambos se redujeron significativamente en los todos grupos cuando se midieron en la re-evaluación ambulatoria.

Aunque los niveles de insulina eran más elevados en los sujetos con $HbA1c > 5,9$ durante el ingreso hospitalario, los niveles de péptido C fueron similares en los tres grupos. En la re-evaluación ambulatoria, los pacientes $HbA1c > 5,9$ mantuvieron los niveles más altos de insulina y péptido C. Cuando se compararon los valores de péptido C durante y tras el ingreso hospitalario, éstos eran significativamente más bajos en cualquiera de los tres grupos a los tres meses tras el alta.

Las cifras de HOMA-IR no fueron significativamente distintas entre los tres grupos de estudio durante la hospitalización, sin embargo sí encontramos diferencias en la re-evaluación ambulatoria, cuando los sujetos con $HbA1c > 5,9$ presentaron niveles más elevados. Unos resultados similares se obtuvieron cuando la sensibilidad a la insulina se evaluó mediante el índice de Matsuda. El índice insulinogénico se determinó sólo en la visita ambulatoria y fue significativamente más bajo en los pacientes con $HbA1c > 5,9\%$. Respecto al ratio péptido C/insulina, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio ni en el ingreso ni en la re-evaluación ambulatoria, sin embargo, todos los grupos redujeron de forma significativa este ratio en la visita ambulatoria.

Tabla 38. Marcadores bioquímicos, inflamatorios, de función de célula beta y de resistencia a la insulina durante el ingreso hospitalario y en la visita ambulatoria tres meses tras el alta.

	Durante hospitalización				Re-evaluación ambulatoria				Diferencias hospitalización vs. re-evaluación ambulatoria (p)		
	HbA1c>5,9 (n= 68)	HE (n= 27)	Normal (n= 93)	p	HbA1c>5,9 (n= 68)	HE (n= 27)	Normal (n=93)	p	HbA1c>5,9	HE	Normal
Colesterol (mg/dl)	169±40	168±45	159±39	0,328							
HDL-c (mg/dl)	39±10	39±12	40±11	0,608							
TG (mg/dl)	177±80	142±97	142±53	0,04 ^a	-	-	-	-	-	-	-
AGL (mmol/l)	0,6±0,4	0,5±0,3	0,4±0,3	0,006 ^a	-	-	-	-	-	-	-
IL-6 (pg/ml)	14,2±14,8	31,7±67,9	11,9±15,7	0,03 ^{b*}	4,3±4,4	5,6±5,4	5,9±11,1	0,92	<0,0001	<0,0001	<0,0001
PCR-us (mg/l)	0,02±0,03	0,03±0,04	0,01±0,02	0,02 ^b	0,005±0,008	0,003±0,004	0,005±0,01	0,28	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Insulina (μU/ml)	10,7±17,5	6,8±5,1	6,1±4,2	0,02 ^{c*}	8,7±5,4	7,5±4,6	6,8±5,7	0,005 ^{c*}	0,16	0,56	0,20
Péptido C (ng/ml)	5,1±2,7	5,1±2,1	4,5±2,7	0,41	4,2±2,4	3,9±1,5	3,6±1,2	0,02 ^{c*}	<0,001	0,008	<0,001
HOMA-IR	3,4±6,5	1,8±1,9	1,5±1,1	0,20	2,4±1,8	1,9±1,2	1,6±1,4	0,05 ^a	0,30	0,75	0,42
PC/I	0,03±0,01	0,04±0,02	0,04±0,02	0,05 [*]	0,02±0,01	0,03±0,02	0,03±0,02	0,25	<0,001	0,03	<0,001
II	-	-	-	-	7,2±7,5	11,4±11,5	12,0±11,8	0,02 ^{d*}	-	-	-
Índice Matsuda	-	-	-	-	4,8±2,9	5,9±3,5	7,1±4,7	0,05 ^d	-	-	-

AGL: ácidos grasos libres; HDL-c: high density lipoprotein colesterol; HE: hiperglucemia de estrés; HOMA-IR: homeostasis model assesment of insulin resistance; II: índice insulinogénico; PCR-us: proteína C reactiva; PC/I: ratio péptido C – insulina; TG: triglicéridos.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

Modelo lineal general ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal. * No significativo cuando se ajusta por edad, sexo e índice de masa corporal.

Estudio post hoc: ^a diferencias entre los grupos HbA1c>5,9 e hiperglucemia de estrés vs. el grupo normal; ^b diferencias entre los grupos HbA1c>5,9 y normal vs. el grupo hiperglucemia de estrés; ^c diferencias entre los grupos hiperglucemia de estrés y normal vs. el grupo HbA1>5,9; ^d diferencias entre el grupo HbA1c>5,9 vs. el grupo normal.

Se han encontrado correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre la IL-6 y la glucemia casual al ingreso (figura 34) y entre la PCR-us y la glucemia casual al ingreso (figura 35 y tabla 39). Sin embargo no se han encontrado correlaciones significativas entre la glucemia en ayunas y la HbA1c con estos marcadores inflamatorios. Tampoco los AGL se han correlacionado con la glucemia y la HbA1c.

Tabla 39. Correlaciones entre la glucemia casual al ingreso, la glucemia en ayunas, la HbA1c, la IL-6, la PCR-us y los AGL determinados durante el ingreso.

	Glucemia casual	Glucemia ayunas	HbA1c	IL-6	PCR-us	AGL
Glucemia casual (mg/dl)	1	0,451**	0,612**	0,238*	0,246*	0,014
Glucemia ayunas (mg/dl)		1	0,666**	0,077	-0,020	0,092
HbA1c (%)			1	-0,002	0,082	0,137
IL-6 (pg/ml)				1	0,161	0,114
PCR-us (mg/l)					1	-0,043
AGL (mmol/l)						1

AGL: ácidos grasos libres, IL-6: interleuquina 6; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible.

Los datos expresan el coeficiente de correlación de Pearson. * $p < 0,005$; ** $p < 0,001$.

Para el análisis de la IL-6 y la PCR-us se ha utilizado el logaritmo de las mismas.

Figura 34. Correlación entre la IL-6 determinada durante el ingreso y la glucemia casual al ingreso.

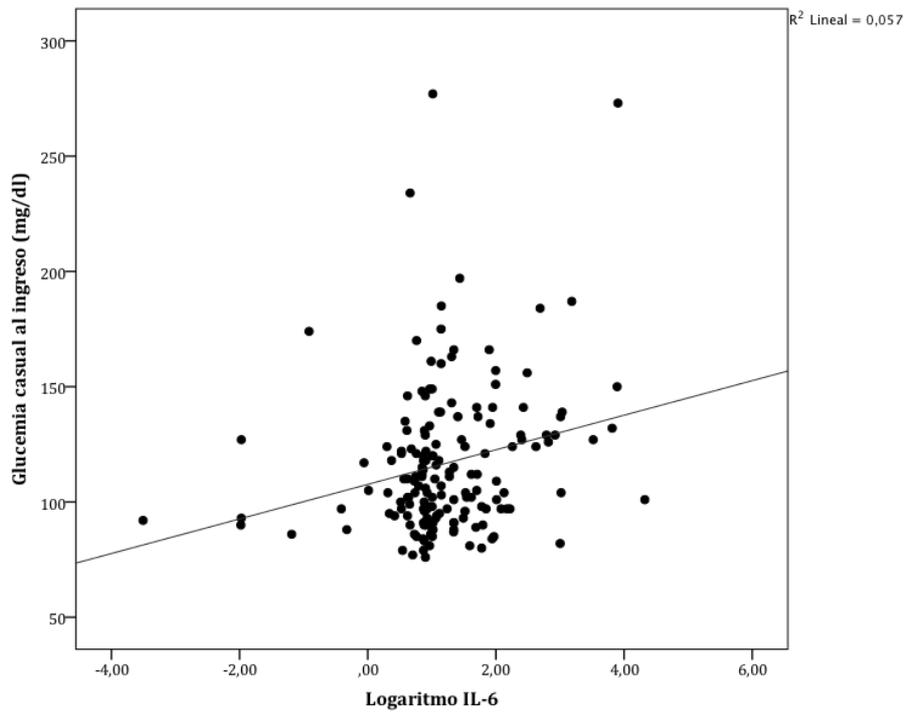
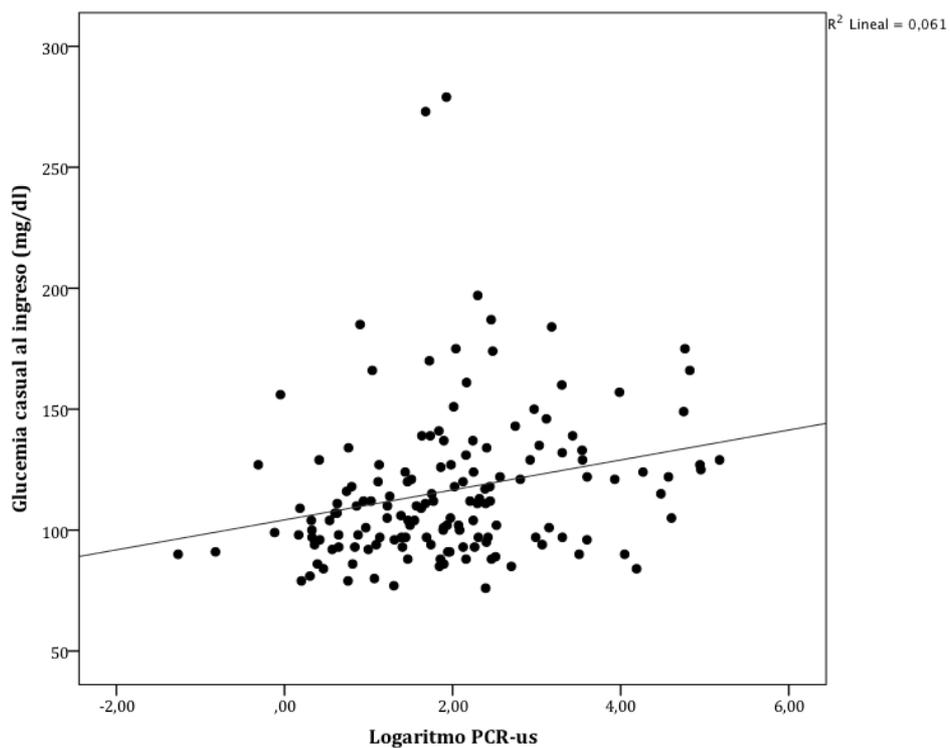


Figura 35. Correlación entre la PCR-us determinada durante el ingreso y la glucemia casual al ingreso.



2.4 Evolución del metabolismo hidrocarbonado a los tres meses tras el alta hospitalaria en los sujetos sin diabetes conocida hospitalizados por cardiopatía isquémica

2.4.1 Según la clasificación metabólica al ingreso

La PTOG mostró que el 48,8% de los sujetos con HbA1c>5,9%, el 29,6% de los sujetos clasificados como hiperglucemia de estrés y el 10,8% de los sujetos clasificados como normales durante el ingreso hospitalario presentaron un resultado de la PTOG diagnóstico de diabetes tres meses después (tabla 40).

Tabla 40. Resultado de la prueba de tolerancia oral a glucosa realizada en la re-evaluación ambulatoria según la clasificación metabólica al ingreso.

		Clasificación metabólica al ingreso		
		HbA1c>5,9	HE	Normal
Clasificación metabólica PTOG a los 3 meses	DM desconocida	48,8	29,6	10,8
	GBA+ITG	17,9	3,2	8,5
	ITG	22,4	35,4	40,9
	GBA	1,8	0,0	6,5
	Normal	9,1	31,8	33,3

DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; HE: hiperglucemia de estrés; ITG: intolerancia a la glucosa; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Los datos se expresan como porcentaje de la clasificación metabólica al ingreso.

El OR de tener una PTOG con diagnóstico de diabetes a los tres meses tras el alta hospitalaria fue de 5,91 ($p<0,0001$) en el grupo de HbA1c>5,9% y de 1,82 ($p=0,38$) en el grupo de hiperglucemia de estrés (tabla 41).

Tabla 41. Probabilidad (odds ratio) de presentar diabetes a los tres meses tras el alta según la clasificación metabólica al ingreso.

Variabes en el modelo	OR	IC 95%	p
Normal	CR	-	-
Hiperglucemia estrés	1,80	0,50-7,10	0,38
HbA1c>5,9	5,90	2,40-14,80	<0,0001

CR: criterio de referencia; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Modelo de regresión logística ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal en el que la variable dependiente fue el resultado de diabetes en la PTOG.

2.4.2 Según la presencia de síntomas de depresión y ansiedad durante el ingreso

De 113 sujetos que se sometieron a la PTOG disponemos de información sobre la presencia síntomas de depresión y ansiedad durante el ingreso. El 12,4% de los pacientes presentaron síntomas de depresión y el 26,5% de ansiedad. La proporción de sujetos con resultado patológico tanto en la escala HADS-depresión ($p=0,264$) como en la escala HADS-ansiedad ($p=0,154$) no fue significativamente distinto en función del resultado de la PTOG realizada a los tres meses tras el alta (figura 36). La media de la puntuación obtenida en cada una de las subescalas del cuestionario HADS tampoco fue distinta según el resultado de la PTOG (tabla 42). El OR de presentar diabetes a los tres meses tras el alta fue de 0,56 (IC 95% 0,10-3,05, $p=0,504$) (ajustado por edad, sexo e IMC) en los pacientes con una puntuación patológica en la escala HADS-depresión durante el ingreso, y de 0,82 (IC 95% 0,23-3,24, $p=0,817$) (ajustado por edad, sexo e IMC) en los pacientes con una puntuación patológica en la escala HADS-ansiedad.

Figura 36. Puntuación patológica en la HADS durante el ingreso en función del resultado de la PTOG realizada a los tres meses tras el alta.

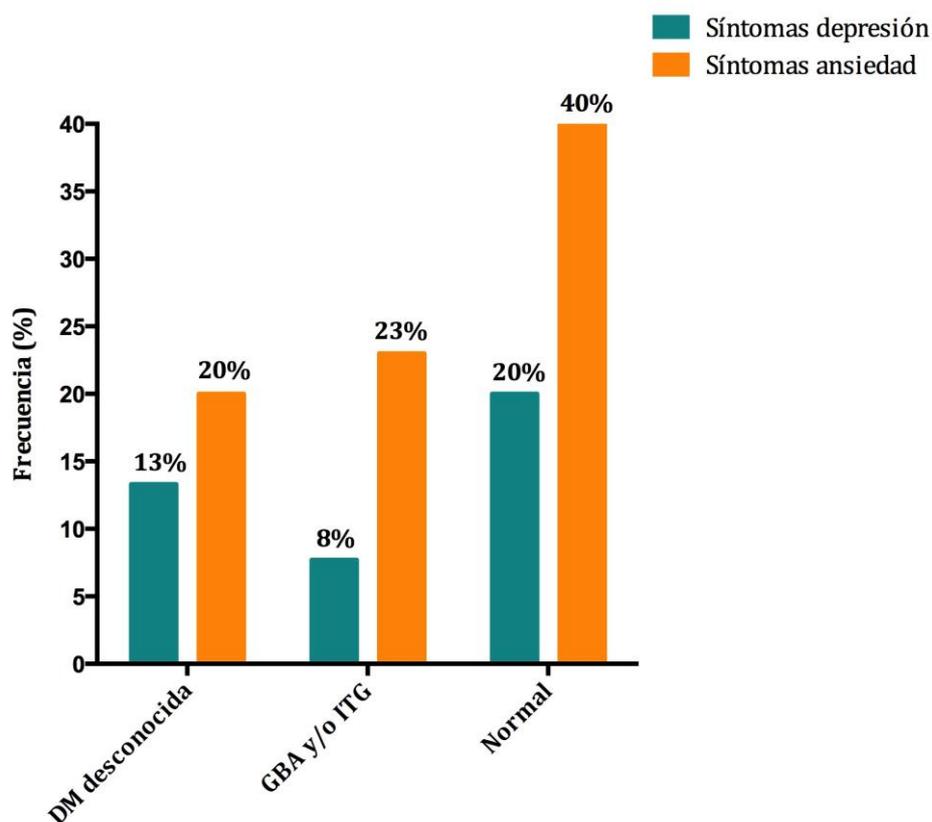


Tabla 42. Puntuación obtenida en la escala HADS durante el ingreso según el resultado de la PTOG.

Variables	DMD (n=31)	GBA+ITG (n=52)	Normal (n=30)	p*
HADS-D (puntos)	5,8±4,3	4,8±3,9	6,8±4,5	0,133
HADS-A (puntos)	7,3±4,7	7,8±4,6	9,5±4,6	0,144

DMD: diabetes mellitus desconocida; GBA: glucemia basal alterada; HADS-A: hospital anxiety and depression scale - ansiedad; HADS-D: hospital anxiety and depression scale - depresión; ITG: intolerancia a la glucosa.

Los datos expresan como media ± desviación estándar. * Prueba ANOVA.

2.4.3 Según consumo de fármacos: betabloqueantes, diuréticos y estatinas

De los participantes en la PTOG, un 67,4% estaban tomando algún fármaco antihipertensivo antes del ingreso en el hospital. De los pacientes con tratamiento para la HTA, un 52,5% tomaba betabloqueantes y un 27% diuréticos.

Aunque la proporción de los pacientes que consumían beta-bloqueantes y diuréticos antes del ingreso que presentaron un resultado de diabetes en la PTOG fue ligeramente superior, no se alcanzó significación estadística ($p=0,946$ para consumo de beta-bloqueantes; $p=0,358$ para consumo de diuréticos) (tabla 43). En un modelo de regresión cuya variable dependiente fue el consumo de beta-bloqueantes y las covariables la edad, el sexo y el IMC, la probabilidad de presentar un resultado de diabetes en la PTOG en los pacientes que consumieron beta-bloqueantes antes del ingreso desapareció (OR 0,67, IC 95% 0,13-3,34, $p=0,202$). Cuando la variable dependiente del modelo fue el consumo de diuréticos, la probabilidad de presentar diabetes tampoco fue significativamente más alta (OR 2,04, IC 95% 0,35-11,76, $p=0,425$).

Tabla 43. Resultado de la PTOG realizada en la re-evaluación ambulatoria según el consumo de beta-bloqueantes y diuréticos previo al ingreso.

		Beta-bloqueantes		Diuréticos	
		Sí	No	Sí	No
Clasificación metabólica PTOG a los 3 meses	DM desconocida	34,9	33,3	46,9	44,4
	GBA+ITG	12,7	22,2	12,5	33,3
	ITG	27,0	22,2	25,0	22,2
	GBA	1,6	0,0	0,0	0,0
	Normal	23,8	22,2	15,6	0,0

DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Los datos se expresan como porcentaje de los grupos según el consumo o no de beta-bloqueantes, y según el consumo o no de diuréticos.

El 49% de los pacientes que se sometieron a la PTOG estaban recibiendo tratamiento con estatinas antes del ingreso en el hospital. Se observó una mayor proporción de sujetos que habían tomado estatinas antes del ingreso en el grupo de diabetes diagnosticada en la PTOG, sin alcanzar tampoco significación estadística ($p=0,273$) (tabla 44). El riesgo de presentar diabetes en la PTOG, aunque no estadísticamente significativo, fue el doble en los pacientes que tomaron estatinas antes del ingreso que los que no lo hicieron (OR 2,0, IC 95% 0,91-4,51, $p=0,08$) (ajustado por edad, sexo e IMC).

Tabla 44. Resultado de la PTOG realizada en la re-evaluación ambulatoria según el consumo de estatinas previo al ingreso.

		Consumo estatinas previo ingreso	
		Sí	No
Clasificación metabólica PTOG a los 3 meses	DM desconocida	33,7	22,2
	GBA+ITG	7,0	15,6
	ITG	33,7	33,3
	GBA	3,5	4,4
	Normal	22,1	24,4

DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Los datos se expresan como porcentaje de los grupos según el consumo o no de estatinas.

2.5 Capacidad diagnóstica de las pruebas de despistaje de diabetes realizadas durante el ingreso hospitalario

De las pruebas de cribado de diabetes realizadas durante el ingreso hospitalario, la que predice con más fuerza el resultado de diabetes en la PTOG a los tres meses tras el alta fue la HbA1c (tabla 45).

Tabla 45. Probabilidad (odds ratio) de presentar diabetes a los tres meses tras el alta en sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica según los valores de glucemia al ingreso, glucemia en ayunas y HbA1c.

Variabes en el modelo	OR	IC 95%	p
Glucemia al ingreso	1,02	1,01-1,03	0,04
Glucemia en ayunas	1,03	1,00-1,07	0,05
HbA1c	4,29	1,47-12,56	0,008

CR: criterio de referencia; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Modelo de regresión logística ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal en el que la variable dependiente fue el resultado de diabetes en la PTOG.

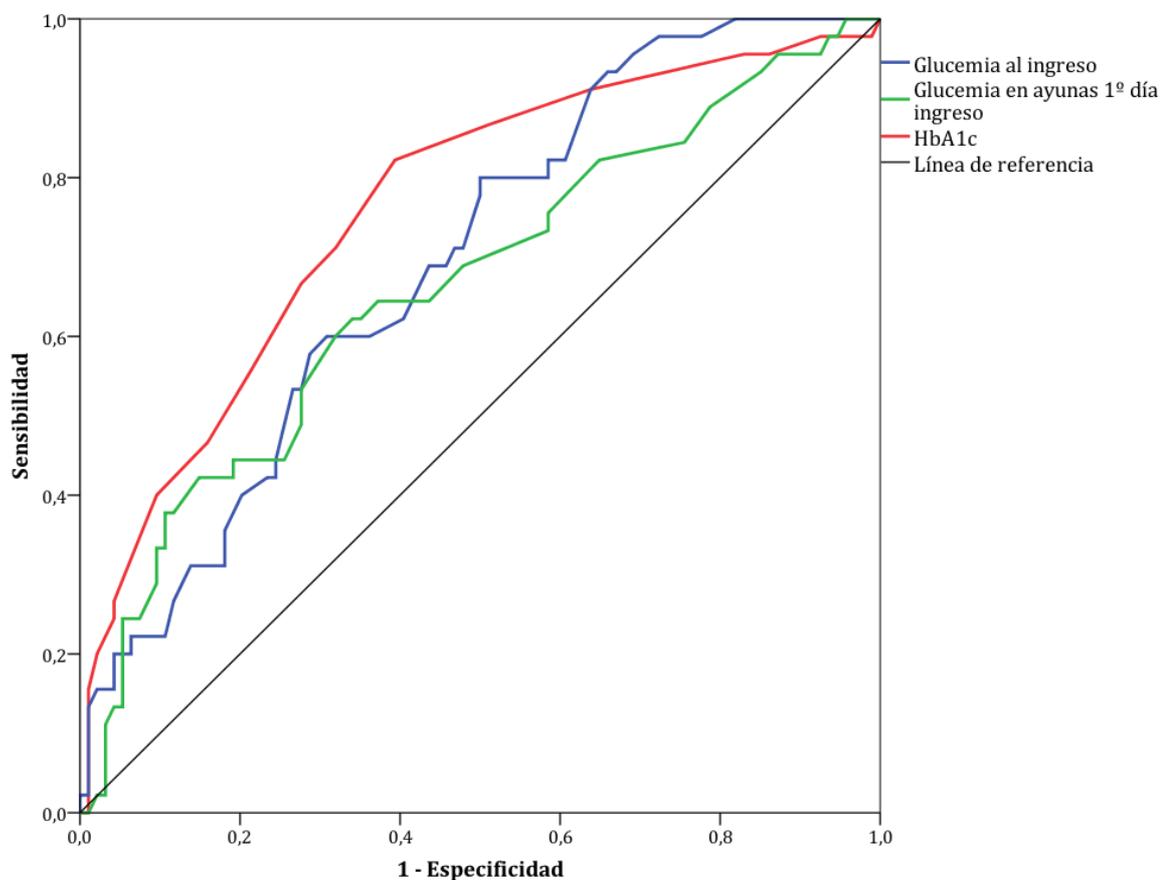
La capacidad predictiva de la glucemia al ingreso, de la glucemia en ayunas y de la HbA1c determinadas durante la hospitalización para detectar diabetes mediante PTOG a los tres meses tras el alta hospitalaria en los sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica se ha calculado utilizando el área bajo la curva ROC (tabla 46 y figura 37). Para la glucemia determinada en el momento del ingreso, el área bajo la curva ROC fue 0,686; para la glucemia en ayunas medida en las primeras 24-48 del ingreso fue de 0,669., y para la HbA1c de 0,756.

Tabla 46. Área bajo la curva ROC e intervalo de confianza al 95% para detectar diabetes utilizando la glucemia plasmática determinada en el momento del ingreso, la glucemia plasmática en ayunas determinada en las primeras 24-48 horas tras el ingreso en planta y la HbA1c.

Variables	ABC ROC	IC 95%	p
Glucemia casual ingreso (mg/dl)	0,694	0,605-0,783	<0,0001
Glucemia ayunas (mg/dl)	0,662	0,563-0,762	0,002
HbA1c (%)	0,756	0,673-0,839	<0,0001

ABC: área bajo la curva ROC; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Figura 37. Área bajo la curva ROC para detectar diabetes utilizando la glucemia plasmática determinada en el momento del ingreso, la glucemia plasmática en ayunas determinada en las primeras 24-48 horas tras el ingreso en planta y la HbA1c en sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica.



La tabla 47 muestra el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar diabetes de cada método de cribado realizado durante el ingreso. El mejor punto de corte de la HbA1c para diagnosticar diabetes fue de 5,9% con un 82% de sensibilidad (IC al 95% 65,9-89,5) y un 60% de especificidad (IC 95% 50,8-69,9). La sensibilidad y especificidad para diagnosticar diabetes en nuestra muestra de estudio de varios puntos de corte de glucemia casual, glucemia en ayunas y HbA1c propuesto por distintas sociedades científicas se muestra en la tabla 48.

Tabla 47. Punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para detectar diabetes de la glucemia plasmática determinada en el momento del ingreso, de la glucemia plasmática en ayunas determinada en las primeras 24-48 horas tras el ingreso en planta y de la HbA1c.

Variab les	Punto corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Glucemia casual ingreso (mg/dl)	102,5	80	50
Glucemia ayunas (mg/dl)	101,5	62	66
HbA1c (%)	5,9	82	60

Tabla 48. Sensibilidad y especificidad para diagnosticar diabetes de distintos puntos de corte de glucemia casual, de glucemia en ayunas y de HbA1c recomendamos por distintas sociedades científicas (1, 5).

	Punto corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Glucemia casual (mg/dl)	140	30	88
	200	6	99
Glucemia ayunas (mg/dl)	100	62	66
	110	45	82
	126	15	52
HbA1c (%)	5,7	86	46
	6,5	28	95

2.6 Relación entre la extensión de las lesiones coronarias con el tipo de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

La presencia de lesiones coronarias significativas fue superior en los sujetos con diabetes desconocida, diabetes conocida e ITG, aunque la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa (figura 38). La probabilidad de presentar lesiones coronarias significativas se ha calculado mediante un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente fue la presencia de lesiones coronarias significativas. Como sólo siete sujetos fueron clasificados dentro de la categoría de GBA, se han agrupado las categorías GBA e ITG en una sola para los análisis de regresión (tabla 49).

Figura 38. Frecuencia de lesiones coronarias significativas según el resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa realizada a los tres meses del alta.

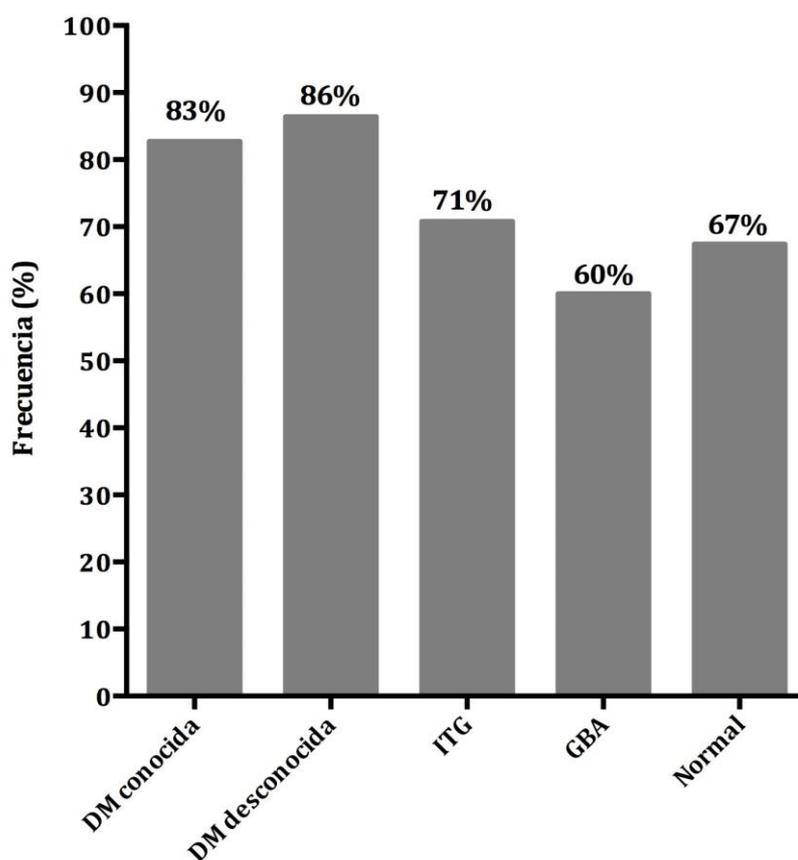


Tabla 49. Probabilidad de presentar lesiones coronarias significativas según el resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Lesiones coronarias significativas	
DM conocida	
OR, IC95%	1,75 (0,67-4,57)
DM desconocida	
OR, IC95%	2,45 (0,73-8,26)
GBA y/o ITG	
OR, IC95%	1,29 (0,52-3,19)
Normal	
OR, IC95%	CR

CR: criterio de referencia; DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; IC: intervalo de confianza; ITG: intolerancia a la glucosa; OR: odds ratio.

Se ha realizado un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente la presencia de lesiones coronarias significativas en la angiografía coronaria, y las covariables fueron, la clasificación metabólica en la re-evaluación ambulatoria, la edad, el sexo y el índice de masa corporal.

Si analizamos el número de vasos coronarios afectados, encontramos que más de un 30% de los sujetos con diabetes conocida, diabetes desconocida e ITG presentaron lesiones coronarias en tres o más vasos con obstrucción de más del 50% de la luz de los mismos (figura 39).

La probabilidad de presentar lesiones coronarias significativas y con un mayor número de vasos afectados se ha calculado mediante modelos de regresión logística en los que la variable dependiente fue el resultado de la angiografía coronaria realizada durante la hospitalización (tabla 50). La probabilidad de presentar lesiones coronarias más severas fue hasta de tres veces superior entre los sujetos con una diabetes desconocida y los sujetos con diabetes conocida respecto a los sujetos con un resultado de la PTOG normal, ajustado por edad, sexo e IMC, aunque no se alcanzó significación estadística.

Figura 39. Frecuencia de lesiones coronarias en función del resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

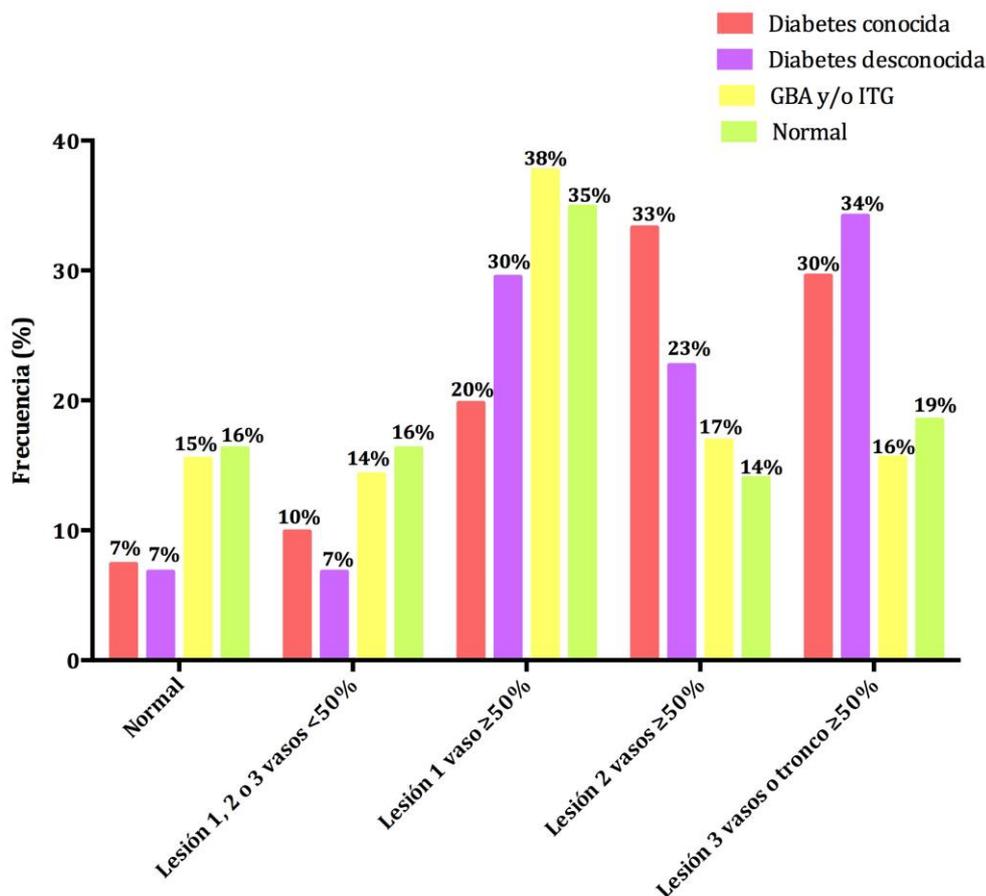


Tabla 50. Probabilidad de presentar lesiones coronarias según el resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

	Análisis 1	Análisis 2	Análisis 3	Análisis 4
DMC				
OR	0,77	0,53	2,45	2,99
IC 95%	0,09-6,00	0,11-2,42	0,47-12,62	0,59-14,98
DMD				
OR	0,04	0,64	3,29	2,22
IC 95%	0,001-1,65	0,10-4,04	0,49-22,16	0,32-15,21
GBA y/o ITG				
OR	0,85	1,04	1,39	1,12
IC 95%	0,12-5,46	0,28-3,83	0,29-6,49	0,22-5,81
Normal				
OR	CR	CR	CR	CR
IC 95%	-	-	-	-

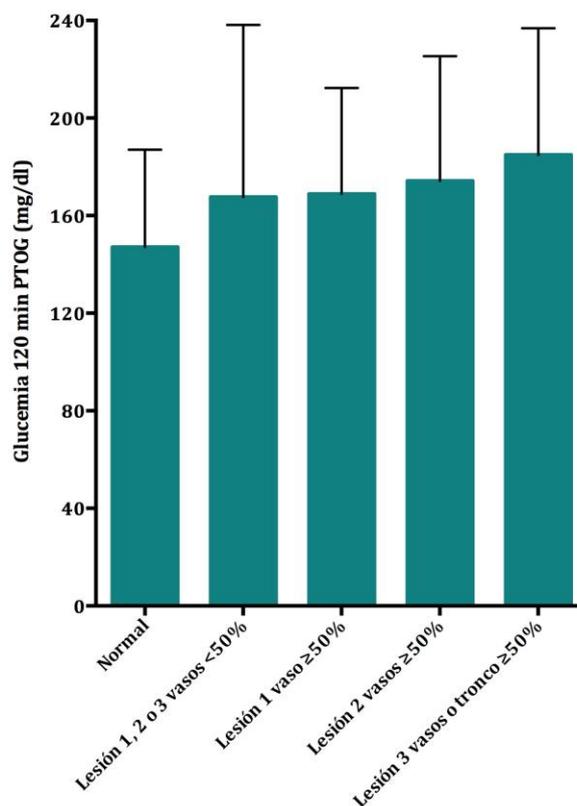
CR: criterio de referencia; DMC: diabetes mellitus conocida; DMD: diabetes mellitus desconocida; GBA: glucemia basal alterada; IC: intervalo de confianza; ITG: intolerancia a la glucosa; OR: odds ratio.

Se han realizado cuatro análisis de regresión logística ajustados por edad, sexo e IMC.

- Análisis 1: variable dependiente: normal vs. lesión 1, 2 o 3 vasos < 50%.
- Análisis 2: variable dependiente normal vs. lesión 1 vaso ≥ 50%.
- Análisis 3: variable dependiente normal vs. lesión 2 vasos ≥ 50%.
- Análisis 4: variable dependiente normal vs. lesión 3 vasos o tronco ≥ 50%.

Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,116$), se observa una tendencia a presentar una glucemia a los 120 minutos de la PTOG más elevada a medida que aumenta la severidad de las lesiones coronarias (figura 40). El OR de presentar una lesión coronaria significativa al incrementarse la glucemia a los 120 minutos de la PTOG fue de 1,01 (IC 95% [1,00-1,02], $p=0,058$), ajustado por edad, sexo e IMC.

Figura 40. Glucemia plasmática media a los 120 minutos de la PTOG en según el resultado de la angiografía coronaria.



Los sujetos con GBA y/o ITG y diabetes conocida se sometieron con más frecuencia a una angioplastia coronaria como tratamiento de las lesiones encontradas durante la coronariografía (figura 41). Sin embargo, el riesgo de la realización de una angioplastia, aunque superior en las categorías GBA y/o ITG y diabetes desconocida respecto a los sujetos con un metabolismo hidrocarbonado normal o una diabetes conocida, no alcanzó significación estadística (modelo ajustado por edad, sexo e IMC) (tabla 51). Los pacientes con diabetes conocida fueron los que se trasladaron a la planta de CCV con más frecuencia (diabetes conocida 7,6% vs. diabetes desconocida 1,9% vs. ITG 4,6%) mientras que ningún paciente con metabolismo hidrocarbonado normal o GBA lo hicieron.

Figura 41. Frecuencia de realización de una angioplastia coronaria durante el ingreso según el resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

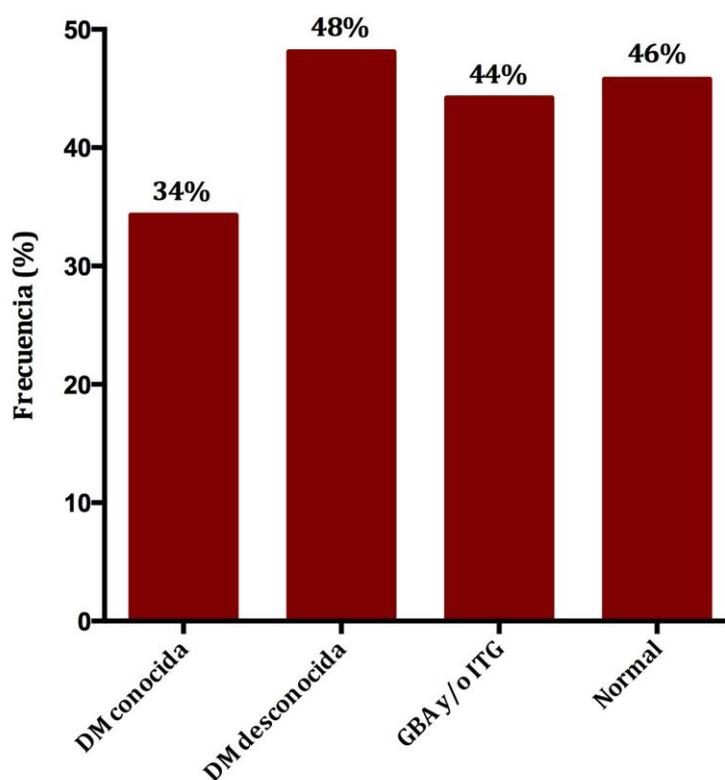


Tabla 51. Probabilidad de realización de angioplastia coronaria durante el ingreso según el resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

		Sí angioplastia
DM conocida		
	OR	0,90
	IC 95%	0,41-1,97
DM desconocida		
	OR	1,81
	IC 95%	0,73-4,52
GBA y/o ITG		
	OR	1,51
	IC 95%	0,70-3,27
Normal		
	OR	CR
	IC 95%	-

CR: criterio de referencia; DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; IC: intervalo de confianza; ITG: intolerancia a la glucosa; OR: odds ratio.

Se ha realizado un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente la realización de una angioplastia coronaria, y las covariables fueron, la clasificación metabólica en la re-evaluación ambulatoria, la edad, el sexo y el IMC.

DISCUSIÓN

1 PARTE 1: Evaluación general de los sujetos hospitalizados en la planta de Cardiología

1.1 Características clínicas

La muestra de sujetos incluidos en este estudio estaba formada fundamentalmente por varones (casi el 70%) con una edad media elevada (66 años). Esta distribución por edad y sexo es característica de los pacientes con enfermedades cardiacas, sobre todo con EAC (72, 78, 130), puesto que es conocido que el riesgo de EAC es superior en hombres y se incrementa al aumentar la edad (152), y la insuficiencia cardiaca también es más frecuente en edades por encima de los 50 años (153).

Además, nuestros resultados muestran que los pacientes ingresados en la planta de Cardiología tienen una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular: más de un 70% referían como antecedente HTA, más de un 50% dislipemia, un 33% tenían DM2, un 32% obesidad y un 22% eran fumadores activos. Si lo comparamos con la población general, la prevalencia de HTA y DM2 de los pacientes ingresados en Cardiología fue el doble que la descrita recientemente para la población española en el estudio di@bet.es (154), en el estudio DARIOS (155) o en el estudio ICARIA (156). Sin embargo esta elevada proporción de factores de riesgo cardiovascular es similar a la publicada en otros estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica en España y en Europa (72, 78, 157) y en pacientes con insuficiencia cardiaca (153).

El principal motivo de ingreso en la planta de Cardiología en nuestro estudio fue la cardiopatía isquémica, tanto de forma urgente como programada. La prevalencia de EAC está en aumento en España y en el mundo, considerándose una de las primeras causas de mortalidad, no es de extrañar, por tanto que fuese la principal causa actual de ingreso en una planta de Cardiología. En este sentido esta

primera parte de nuestro trabajo es diferente a la mayoría de los estudios publicados porque en él hemos incluido a todos los pacientes hospitalizados en una planta de Cardiología, independientemente de la patología cardiaca que presentasen. Todos los estudios que hemos revisado se centran en estudiar a pacientes con patologías cardiacas específicas como EAC (72, 78, 128, 130, 132), insuficiencia cardiaca (113, 140, 153), o arritmias (141).

El 40% de los pacientes incluidos en este trabajo tuvieron una glucemia al ingreso igual o superior a 140 mg/dl. Este porcentaje es mucho mayor que el que describen en el trabajo de Shore y col. (79) en pacientes hospitalizados con IAM, que no llegaba al 20%, y creemos que podría deberse a que en el trabajo de Shore y col. no se incluyeron pacientes con diabetes conocida. De hecho, el factor predictor de hiperglucemia al ingreso más potente en nuestro estudio fue el tener de diabetes conocida. El motivo de ingreso también influyó en los valores de glucemia al ingreso de forma significativa, ya que las cifras más elevadas se asociaron a hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y SCA, mientras que los valores más bajos fueron por ingresos para la realización de una coronariografía programada. Del mismo modo, Shore y col. también describen que los pacientes con hiperglucemia al ingreso tuvieron con más frecuencia un IAM más grave.

La prevalencia de diabetes conocida que encontramos en la planta de Cardiología es superior a la que describieron Gonzalo y col. (47) para la misma durante el año 2007 tras analizar los códigos de diabetes al alta en nuestro hospital (33% en nuestro estudio vs. 25% en el trabajo de Gonzalo y col.). Esta diferencia es más baja que las descritas por otros autores hace unos 10 años, tanto en EEUU como en Andalucía, que detectaron que hasta en el 40% de los casos el diagnóstico de diabetes no se codificaba en el hospital (39, 40). También Gonzalo y col. objetivaron un incremento del 35% en la codificación del diagnóstico de diabetes al alta durante los 10 años estudiados en nuestro centro. Si tenemos en cuenta otros estudios realizados en España y en el resto del mundo en sujetos con EAC (72, 73, 78), la prevalencia de diabetes conocida oscila entre el 29 y el 34%, cifras similares a la descritas en este trabajo.

Respecto a las características clínicas de los sujetos hospitalizados con diabetes conocida, no encontramos diferencias en la edad, el sexo y el motivo de ingreso con los pacientes que no tenían diabetes. El tiempo medio de evolución de la diabetes fue alto y el grado de control metabólico evaluado por la HbA1c fue aceptable (HbA1c 7,5%). Sin embargo la presencia de factores de riesgo cardiovascular y los antecedentes de complicaciones macrovasculares fueron muy elevados, de hecho el 85% de los pacientes referían tener alguna complicación macrovascular mientras que solo el 35% presentaba complicaciones microvasculares. El efecto deletéreo de la hiperglucemia crónica sobre el sistema microvascular es bien conocido, mientras que en el sistema de grandes vasos, las oscilaciones glucémicas van ganando más importancia en la etiopatogenia de la aterosclerosis (158). La HbA1c es muy buen marcador de la hiperglucemia crónica, pero no refleja adecuadamente la variabilidad glucémica (159). Por otro lado, es llamativo que hasta un 14% de los pacientes no estuviera recibiendo tratamiento farmacológico hipoglucemiante, tal y como recomiendan actualmente las guías internacionales (1).

Si comparamos nuestro trabajo con el de Carral y col. (160), que evaluaba las características clínicas de los sujetos con diabetes conocida hospitalizados en un hospital de 3º nivel en Andalucía, destacamos que el tiempo de evolución de la diabetes y la HbA1c determinada durante el ingreso fueron similares, mientras que la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y la presencia de complicaciones macrovasculares de la diabetes era superiores en nuestro estudio. Los pacientes del estudio de Carral y col. estuvieron ingresados en cualquier servicio del hospital Puerta del Mar a diferencia de los que se incluyeron en nuestro estudio, que procedían solo de la planta de Cardiología.

1.2 Síntomas de depresión y ansiedad

La prevalencia de síntomas de depresión y de ansiedad en los pacientes hospitalizados en la planta de Cardiología de nuestro hospital es elevada, llegando al 20% los síntomas de depresión y al 31% los síntomas de ansiedad.

La prevalencia de síntomas ansiosos y depresivos en pacientes con cardiopatía que encontramos en la literatura son muy variables. Entre los factores que podrían explicar este hecho destacamos:

- Existen múltiples herramientas para evaluarlos. En nuestro trabajo hemos escogido el cuestionario HADS, porque es un cuestionario validado (126), también en pacientes con patología cardiaca, ampliamente utilizado, sencillo, cuyas preguntas no incluyen sintomatología somática por lo que los síntomas de depresión y ansiedad no son confundidos con la enfermedad de base, y que evalúa las dos patologías psiquiátricas más prevalentes, la depresión y la ansiedad.
- El momento en el que se realiza el estudio es determinante, puesto que las puntuaciones obtenidas en ambas subescalas generalmente son superiores cuando el estudio se realiza durante un ingreso hospitalario que cuando se realiza de forma ambulatoria (128, 129).
- La población de estudio. Nuestro trabajo, que incluyó a pacientes hospitalizados por cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y otras causas como trastornos del ritmo y valvulopatías, ha obtenido unas puntuaciones superiores en las escalas HADS-depresión y HADS ansiedad que las publicadas por Johnston y col. (129) y por Martin y col. (138) en pacientes hospitalizados por un IAM. Es conocido que los pacientes con insuficiencia cardiaca y fallo cardiaco tienen una prevalencia aún mayor de depresión que los pacientes con EAC (113). Así, describimos que un 26% de sujetos los sujetos hospitalizados por insuficiencia cardiaca presentaron una

puntuación patológica en la subescala HADS-depresión, mientras que aproximadamente el 20% en los pacientes hospitalizados por cardiopatía isquémica y otros motivos tuvieron una puntuación similar, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

El consumo de fármacos ansiolíticos previo al ingreso hospitalario en nuestro trabajo fue del 42% en mujeres y del 28% en varones, y el consumo de fármacos antidepresivos del 12% en mujeres y 10% en varones. El consumo de psicofármacos en nuestra población de estudio fue más alto que el que se ha publicado recientemente en la población general española dentro del estudio di@bet.es (154). Aún así, aproximadamente la mitad de los sujetos que presentaron síntomas de depresión no estaban recibiendo tratamiento farmacológico para la misma. En este sentido, es frecuente que la patología depresiva pase desapercibida a los médicos que atienden a los pacientes en general (94), y también en particular a los pacientes con patología cardíaca (127). Por este motivo y por la evidencia cada vez más robusta de las implicaciones de la depresión sobre el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica, se recomienda el despistaje de síntomas depresivos a todos los pacientes con EAC (123).

En nuestro trabajo, la diabetes conocida no predijo una mayor probabilidad de presentar síntomas de depresión y ansiedad, y tampoco los pacientes con diabetes conocida tuvieron una puntuación superior en las subescalas HADS para depresión y ansiedad respecto a los pacientes sin diabetes conocida. Esto es llamativo, puesto que es ampliamente conocido que los pacientes con diabetes tienen una elevada prevalencia de depresión (103, 104, 161-164). En un estudio reciente que evalúa la presencia de síntomas de depresión y ansiedad mediante la escala HADS en 131 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, sus autores tampoco encontraron que la diabetes fuese un factor predictor de aparición de síntomas depresivos un año después del ingreso (165).

Los estudios que evalúan la presencia de síntomas depresivos en pacientes con DM2 y los factores asociados a ellos difieren de nuestro trabajo porque han incluido

a pacientes de la población general y no a pacientes hospitalizados por patología cardiaca, lo que hace que nuestra población tenga más hombres y una edad media más avanzada; además en los estudios que se van a comentar a continuación la escala HADS se administró de forma ambulatoria y no durante el ingreso hospitalario.

El trabajo de Labad y col. (166) tenía como objetivo estudiar los factores asociados con síntomas de depresión y ansiedad evaluados mediante la escala HADS en 1.066 pacientes con DM2 de Edimburgo (Edinburg type 2 diabetes study). Sus autores encontraron una puntuación media en la escala HADS-depresión de 3,9 puntos y en la escala HADS-ansiedad de 5,7 puntos. La puntuación media que hemos obtenido en nuestro trabajo para la subescala HADS-depresión ha sido el doble que la de Labad y col, y los puntos en la escala HADS-ansiedad también ha muy sido superiores. Sus autores encontraron que la obesidad, la enfermedad cardiovascular y el tratamiento con insulina se asociaron a síntomas de depresión, mientras que el sexo femenino y las hipoglucemias severas se asociaron a síntomas de ansiedad. Sin embargo no hubo asociación entre la presencia de complicaciones microvasculares o de otros factores de riesgo cardiovascular con los síntomas de depresión y ansiedad.

En otro trabajo en el que se evaluó la presencia de síntomas de depresión y ansiedad mediante la escala HADS en 889 pacientes con DM2 atendidos en consulta externa en un hospital de Pakistán, sus autores describieron que casi el 60% de los participantes tenían síntomas de ansiedad y un 43% de depresión (167). Esta proporción es mucho más elevada que la que encontramos en nuestro trabajo, pero sus autores no especifican que punto de corte de HADS han utilizado para definir síntomas de depresión y ansiedad, en nuestro caso utilizamos una puntuación igual o superior a 11 (síntomas patológicos), mientras que estos autores pudieron haber utilizado la de ocho (síntomas probables), lo que explicaría su elevada proporción (en nuestro trabajo serían el 42% para síntomas de depresión y el 53% para síntomas de ansiedad si utilizamos 8 como punto de corte). Sus autores no encontraron que el tipo de tratamiento o el tiempo de evolución de la diabetes se asociase a síntomas de depresión y ansiedad, aunque el padecer cardiopatía isquémica sí que estuvo asociado a síntomas depresivos. En este trabajo, el tipo de

tratamiento no se evaluó como el estar recibiendo o no insulina, sino como estar recibiendo uno o más fármacos hipoglucemiantes.

En los pacientes con diabetes hospitalizados en la planta de Cardiología, aquellos que presentaron una puntuación patológica en la escala HADS-depresión fueron con más frecuencia mujeres, tuvieron un mayor tiempo de evolución de la diabetes, presentaban complicaciones microvasculares y estaban en tratamiento con insulina, antidepresivos y ansiolíticos en el domicilio con más frecuencia. De hecho, el estar en tratamiento con insulina fue el factor que más influyó en presentar síntomas de depresión entre los sujetos con diabetes cuando se excluyeron del modelo de regresión el estar recibiendo tratamiento antidepresivo y ansiolítico. Esta mayor probabilidad de presentar síntomas depresivos en los pacientes con DM2 tratados con insulina ha sido descrita también por otros autores (103, 161). Sin embargo no encontramos diferencias en cuanto al control metabólico entre los sujetos con diabetes con y sin síntomas depresivos, lo que ocurre también en otros trabajos en pacientes con DM2 (161, 164). El sexo femenino es un conocido factor de riesgo de depresión, y también se ha confirmado en las personas con diabetes en nuestro trabajo y en el de otros autores (103, 161, 163, 164).

En la presencia de síntomas ansiosos sí influyó la glucemia al ingreso, de modo que la glucemia en el momento de la hospitalización fue significativamente superior en los sujetos con diabetes y con síntomas de ansiedad. Al igual que lo que encontramos en la evaluación global de todos los pacientes hospitalizados en Cardiología y al contrario de lo que ocurre con los síntomas depresivos, los pacientes con diabetes que presentaron una puntuación patológica en la escala HADS-ansiedad eran más jóvenes. De igual modo, en el trabajo de Collins y col. (163) en 2.049 pacientes con DM2 de Irlanda también se encontró una asociación entre los síntomas de ansiedad con una edad más joven y con unas cifras de glucemia más elevadas. Ni el tiempo de evolución de la diabetes ni el tipo de tratamiento hipoglucemiante en domicilio ni los valores de HbA1c fueron distintos en los pacientes con y síntomas de ansiedad durante el ingreso en nuestro trabajo.

1.3 Calidad de vida

Los pacientes hospitalizados en la planta de Cardiología que han participado en nuestro estudio tienen una mala CVRS evaluada mediante el cuestionario SF-36. De hecho, si comparamos nuestros resultados con los publicados por Alonso y col. (138) en población general española utilizando el cuestionario SF-36, encontramos que en nuestro trabajo la puntuación para cada dimensión evaluada fue muy inferior, incluso si solo tenemos en cuenta el rango de edad por encima de 65 años. Posteriormente, Vilagut y col. (139) publicaron los valores poblacionales españoles de la media de los sumarios físicos y mental utilizando los cuestionarios SF-36 y SF-12, y también la media de ambas medidas utilizando cualquiera de los dos cuestionarios fue más baja en nuestro trabajo que en los sujetos mayores de 65 años de la población española. Igualmente, Marcuello y col. (168), que han publicado recientemente los resultados de CVRS en población general española dentro del estudio di@bet.es utilizando el cuestionario SF-12, encuentran puntuaciones más altas tanto en las dimensiones físicas como en las mentales en sujetos con edad superior a 65 años.

También la puntuación que obtuvimos en el cuestionario SF-36 es más baja que en la descrita en otros trabajos en pacientes con cardiopatía isquémica como el de Ma y col. (132), Mayou y col. (130) y Permanyer Miranda y col. (142). La población de nuestro estudio tiene una distribución en edad y sexo similar a la los estudios anteriores, pero engloba otras patologías cardiacas como la insuficiencia cardiaca, trastornos del ritmo y valvulopatías. Al igual que ocurre con los síntomas depresivos, la CVRS parece ser peor en los pacientes con insuficiencia cardiaca (140) o con fibrilación auricular (141).

Al igual que en nuestro trabajo, los estudios que evalúan la CVRS en la población general española (138, 139, 168) describen que las mujeres tienen una peor calidad de vida tanto en las dimensiones físicas como en las mentales, y que la calidad de vida empeora al incrementarse la edad. Ambos factores también se han asociado en

muchos trabajos realizados en pacientes con patología cardiaca a una peor CVRS (132, 140).

El efecto de la diabetes sobre la CVRS en pacientes hospitalizados por cardiopatía es más controvertido. Marcuello y col. (168), en sujetos de la población general, encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sumario de dimensiones físicas según la presencia o no de diabetes conocida, de forma que los pacientes con diabetes tuvieron una puntuación inferior estadísticamente significativa en el sumario de dimensiones físicas, mientras que las diferencias en el sumario de dimensiones mentales no alcanzaron significación estadística, y el riesgo de presentar una puntuación por debajo de la mediana en el sumario de dimensiones físicas fue entre 1,6 y 1,7 veces superior en varones y mujeres respectivamente que en los sujetos con un metabolismo hidrocarbonado normal. Ma y col. (132), por el contrario, observaron que la diabetes conocida era un factor de riesgo independiente para obtener una puntuación más baja en el sumario de dimensiones mentales en pacientes hospitalizados por EAC. Nuestros resultados van en línea con los de Marcuello y col., ya que observamos que los pacientes hospitalizados en la planta de Cardiología tuvieron una puntuación significativamente más baja en el sumario de dimensiones físicas pero no en el sumario de dimensiones mentales. Aunque los pacientes con diabetes tuvieron una puntuación significativamente más baja en el sumario de dimensiones físicas que los que no tenían diabetes, en el modelo de regresión la diabetes no predijo una peor calidad de vida. En el estudio de Carels (140), a pesar que el 53% de los pacientes incluidos tenían diabetes conocida, no se analizó la posible asociación entre la diabetes y la CVRS en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

La presencia de síntomas depresivos al ingreso fue la variable que se asoció con mayor fuerza a una peor CVRS en el sumario de dimensiones físicas y también en el sumario de dimensiones mentales en nuestro trabajo. Estos resultados concuerdan con los publicados por Carels (140), quien realizó un estudio con 58 pacientes con insuficiencia cardiaca y en el que evaluó la CVRS a través del cuestionario del cuestionario Daily assessment of quality of life (DAQL) y la presencia de síntomas depresivos a través del cuestionario BDI, y encontró que la presencia de síntomas

depresivos fue el factor que predecía con mayor fuerza una peor CVRS en sujetos con insuficiencia cardiaca, incluso por encima de la variables de función cardiaca como la fracción de eyección. Ma y col. (132), en pacientes con EAC, encontraron que los síntomas de ansiedad eran predictores de una puntuación más baja en el sumario de dimensiones mentales. Del mismo modo, nosotros también describimos que los síntomas ansiosos se asociaron de forma significativa en el modelo de regresión a presentar una menor puntuación en el sumario de dimensiones mentales.

Los pacientes incluidos en nuestro trabajo que presentaron otras enfermedades, es decir, que tuvieron una puntuación más alta en el índice de comorbilidad de Charlson, también presentaron una puntuación más baja en el sumario de dimensiones físicas. Del mismo modo, Permanyer Miralda y col. (142) también describieron una peor CVRS en pacientes con EAC sometidos a ICP que presentaban otras comorbilidades. Además, encontramos que la glucemia al ingreso más elevada se asoció a peor calidad de vida en la esfera física. Este aspecto no ha sido abordado en otros trabajos realizados en pacientes con cardiopatía, pues generalmente se analiza solo el papel de la diabetes conocida (132). En el trabajo de Marcuello y col. (168) en la población general española tampoco se tuvo en cuenta la glucemia como variable continua para evaluar la CVRS, sino las distintas categorías del metabolismo de los hidratos de carbono, y sus autores describieron una tendencia a empeorar la calidad de vida a medida que aparecían alteraciones más severas del metabolismo hidrocarbonado.

Aunque la diabetes conocida no predijo una peor CVRS en el modelo de regresión multivariante, en los pacientes con diabetes conocida la CVRS fue aún más baja que en la muestra global de la planta de Cardiología, con una media de puntuación en el sumario de dimensiones físicas de 35 y en el sumario de dimensiones mentales de 33. Carral y col. también han evaluado la CVRS mediante el cuestionario SF-36 en los 96 pacientes ingresados en el hospital Puerta del Mar de Cádiz (169). Las puntuaciones medias para cada una de las dimensiones evaluadas son más altas que las que se han encontrado en nuestro trabajo. Aunque los sujetos

evaluados en su estudio tenían una edad media similar a la del nuestro, el porcentaje de complicaciones relacionadas con la diabetes fue inferior en su trabajo, y podría explicar las diferencias en la puntuación del cuestionario SF-36. De hecho sus autores encontraron que los sujetos con complicaciones tuvieron una peor CVRS.

Wermeling y col. (170) también destacan el efecto negativo de las comorbilidades en la CVRS en pacientes con DM2. Su estudio incluyó a 2.086 pacientes holandeses con DM2 (edad media 64 años, 60% varones) y buen control metabólico (HbA1c inferior a 7,5%), y evaluó la CVRS mediante el cuestionario SF-36. En general, los pacientes que tenían otras comorbilidades presentaron puntuaciones bajas en el cuestionario SF-36, y de forma específica, los pacientes que padecían artritis reumatoide, enfermedad arterial periférica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica tuvieron las puntuaciones bajas en el sumario de dimensiones físicas y en sumario de dimensiones mentales, seguidos de los que habían tenido un IAM, angina de pecho o insuficiencia cardiaca.

De igual modo, en nuestro trabajo también encontramos que los pacientes con complicaciones macrovasculares tuvieron una menor puntuación en el sumario de dimensiones físicas del cuestionario SF-36. De hecho uno de los factores que predijeron una peor CVRS en la esfera física fueron los antecedentes de complicaciones macrovasculares. Las complicaciones microvasculares conocidas afectaron a la puntuación obtenida en el sumario de dimensiones físicas y mentales, y predijeron una menor puntuación en el sumario de dimensiones mentales cuando el resultado en la escala HADS se excluyó del modelo.

Al igual que para la población general de Cardiología, también encontramos una influencia negativa de los síntomas de depresión sobre la CVRS tanto en la esfera física como mental, que también ha sido descrito por otros autores para pacientes con DM2 de la población general (171, 172).

2 PARTE 2: Evaluación del metabolismo hidrocarbonado de los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica en la planta de Cardiología

2.1 Prevalencia de diabetes y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

Nuestros resultados también confirman la elevada prevalencia de diabetes y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica (72, 73, 78), de hecho sólo 184 (39,4%) de los 440 sujetos estudiados se consideraron que tenían metabolismo hidrocarbonado normal durante el ingreso, y posteriormente 48 (24,4%) de los 199 que se sometieron a la PTOG ambulatoria a los tres meses tras el alta hospitalaria confirmaron la ausencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

Al comparar la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado de los 199 sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica que fueron re-evaluados ambulatoriamente mediante una PTOG con 199 sujetos de la población general participantes del estudio di@bet.es pareados por edad, sexo e IMC con los primeros, encontramos que la prevalencia de diabetes desconocida era el doble y la de ITG era casi tres veces superior en la población de estudio que en los participantes del estudio di@bet.es. La glucemia a los 120 minutos en la PTOG en nuestra población de estudio fue también significativamente superior a la glucemia a los 120 minutos de los participantes del estudio di@bet.es, lo que apoya las evidencias recientes que sugieren que la hiperglucemia postprandial podría producir disfunción endotelial, que precede a la aterosclerosis, tanto en sujetos con diabetes como en sujetos sanos (173) y parece ser mejor predictor de mortalidad cardiovascular que la glucemia en ayunas en sujetos con diabetes y en sujetos sanos (174). Concretamente, Saely y col. (84) estudiaron la asociación entre la aterosclerosis coronaria evaluada mediante una angiografía coronaria y la

hiperglucemia postprandial evaluada mediante una PTOG, y encontraron que los pacientes con diabetes y aquellos con hiperglucemia postprandial aislada (glucemia ayunas <126 mg/dl y glucemia 120 minutos en una PTOG ≥ 200 mg/dl) presentaron lesiones coronarias significativas con más frecuencia y también en mayor número que los que tenían un metabolismo hidrocarbonado normal o ITG; además cuando consideraron la glucemia a los 120 minutos en la PTOG en los sujetos con glucemia en ayunas dentro de un rango normal, ésta se asoció de forma independiente con la presencia de lesiones coronarias. En nuestro trabajo también hemos evaluado la asociación entre la hiperglucemia a los 120 minutos de la PTOG y los resultados de la angiografía coronaria durante el ingreso, y encontramos que, aunque no de forma estadísticamente significativa, existía un incremento de este valor de glucemia a medida que aumentaba la severidad de las lesiones coronarias.

Por otro lado, los sujetos de la población de estudio tenían antecedentes de HTA, dislipemia y enfermedad cardiovascular en mayor proporción que los participantes del estudio di@bet.es y estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente con mayor frecuencia, sin embargo es llamativo que el porcentaje de fumadores activos en la población de estudio era casi el doble que los sujetos de la población general a pesar de que ya el 82% de los pacientes de nuestro estudio tenían un diagnóstico previo de cardiopatía isquémica. Por el contrario, aunque la prevalencia de HTA en los pacientes de la población de estudio fue de casi el 60% y superior a la de los sujetos del estudio di@bet.es, la presión arterial fue significativamente más baja en estos pacientes que en los participantes del estudio di@bet.es, ya que casi el 70% de los primeros estaba recibiendo tratamiento antihipertensivo. Esto pone de manifiesto que existe una mayor adherencia a las medidas farmacológicas frente a los cambios del estilo de vida para controlar los factores de riesgo cardiovascular.

2.2 Lesiones coronarias

Es conocido que la diabetes está asociada a la aterosclerosis, pero existe también evidencia de que la GBA y sobre todo la ITG (175), ambas situaciones de elevado riesgo de diabetes, también estarían relacionadas con un alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (176). De hecho, en un estudio reciente en el que se evaluaron las lesiones coronarias de 67 pacientes con EAC mediante angioscopia, sus autores encontraron que los pacientes con prediabetes (GBA y/o ITG) presentaron lesiones coronarias de igual severidad que los pacientes con diabetes (147). En nuestro trabajo encontramos que los sujetos con diabetes desconocida eran los que presentaron con más frecuencia lesiones coronarias significativas, seguidos después por los sujetos con diabetes conocida y luego por los que tenían una ITG. De hecho estos tres grupos de sujetos fueron también los que presentaron las lesiones coronarias más severas (obstrucción $\geq 50\%$ de dos o tres vasos). La diabetes conocida y la diabetes desconocida redujeron la probabilidad de presentar lesiones coronarias no significativas o leves (obstrucción $< 50\%$ o de un solo vaso $\geq 50\%$) mientras que incrementaron, aunque sin alcanzar significación estadística, entre 2 y 3 veces la posibilidad de presentar lesiones coronarias severas. Respecto a las categorías de alto riesgo de diabetes, encontramos un incremento no significativo entre 1,1 y 1,4 de la probabilidad de presentar lesiones coronarias severas. La realización de angioplastia coronaria, por el contrario, no fue más frecuente en las personas con diabetes conocida, lo que probablemente se deba a que en muchos casos las lesiones eran subsidiarias de tratamiento quirúrgico (un 7,6% de los pacientes se trasladaron directamente desde la planta de Cardiología a la de CCV) o bien no eran revascularizables.

2.3 Despistaje de diabetes

Por tanto, si la diabetes y también la GBA y la ITG se asocian a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad cardiovascular (175-178), es de especial interés estudiar a los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica para diagnosticar posibles alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono e implementar medidas terapéuticas y preventivas adecuadas (83).

Existen varios métodos de despistaje de diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado recomendados por la Sociedad Europea de Cardiología y la EASD (83) que incluyen la glucemia casual al ingreso, la glucemia plasmática en ayunas, la glucemia plasmática durante una PTOG y, recientemente, también la HbA1c.

La PTOG se considera la prueba “gold standard” para diagnosticar diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en este grupo de sujetos (83, 85), pero presenta algunos inconvenientes (entre otros, consumo de tiempo, gasto elevado y alta variabilidad intra-individual de los resultados, sobre todo si se realiza durante el ingreso hospitalario, donde no se puede excluir el efecto del estrés asociado al mismo (86)) que hacen que su uso en la práctica clínica diaria no sea el adecuado. La glucemia en ayunas por el contrario es fácil de determinar, pero puede omitir un elevado porcentaje de diagnósticos de diabetes y todos los casos de ITG en los pacientes con cardiopatía isquémica (73, 84). Sin embargo la HbA1c, que recientemente se ha introducido como criterio diagnóstico de diabetes para la población general (11), es un parámetro fácil de determinar y no estaría influenciada por el estrés del ingreso. Por otro lado, no está suficientemente aclarado si los criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes de la HbA1c establecidos para la población general serían los que mejor identificarían a los sujetos con cardiopatía isquémica con estas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Mulder y col (88) describieron que los criterios actuales de la glucemia plasmática en ayunas y la HbA1c de recomendados por la ADA para el diagnóstico de diabetes (1) tenían una baja sensibilidad para diagnosticar diabetes en los pacientes hospitalizados por un SCA. De la Hera y col (90) encontraron que el uso de la glucemia plasmática en ayunas con un valor igual o superior a 100 mg/dl y de la HbA1c con un valor igual o superior a 6,5% en los pacientes hospitalizados con EAC sólo identificaron al 33% de los nuevos casos de diabetes.

Por tanto, en este trabajo hemos evaluado la capacidad diagnóstica de diabetes de la glucemia plasmática casual determinada en el momento del ingreso, la glucemia plasmática en ayunas y la HbA1c determinadas entre las primeras 24-48 horas de estancia en planta de Cardiología en los pacientes hospitalizados con cardiopatía isquémica y hemos determinado el punto de corte que mejor predecía la presencia diabetes para cada una de ellas. Nuestros resultados muestran que la HbA1c fue la que presentó una mejor capacidad predictiva de diabetes. Unos niveles de HbA1c superiores a 5,9% predijeron con mayor sensibilidad (82%) y especificidad (60%) la presencia de diabetes en los pacientes con cardiopatía isquémica. El punto de corte de HbA1c de 6,5%, que es el recomendado como criterio diagnóstico de diabetes para la población general (1), tendría una sensibilidad del 25% y una especificidad del 95% en estos sujetos. Similares resultados en cuanto a capacidad predictiva de la HbA1c para diagnosticar diabetes en pacientes hospitalizados por cardiopatía isquémica han sido publicados por otros autores (88-90).

2.4 Hiperglucemia de estrés

La hiperglucemia de estrés es una situación clínica a la que se enfrentan con frecuencia los médicos, tanto cuando atienden a enfermos críticos como a pacientes ingresados en plantas médicas y quirúrgicas del hospital, y a pacientes con diabetes conocida previamente como a aquellos sin diabetes. Aunque la fisiopatología de la

hiperglucemia de estrés se ha estudiado ampliamente (44, 49), no existen criterios clínicos establecidos para su diagnóstico (49). El diagnóstico de hiperglucemia de estrés es difícil ya que requiere el conocimiento de la situación del metabolismo hidrocarbonado previa al ingreso, es decir, que se descarte la presencia de diabetes no conocida, que puede representar hasta uno de cada cuatro casos de hiperglucemia detectada en el hospital (41); y también precisa de una re-evaluación una vez que la situación estresante haya finalizado. En nuestro trabajo, hemos utilizado la HbA1c durante el ingreso hospitalario y hemos realizado una PTOG estandarizada a los tres meses tras el alta para estudiar el metabolismo hidrocarbonado de todos los sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica y sin diabetes conocida, con especial interés en evaluar a los sujetos con hiperglucemia de estrés. Además, en nuestro trabajo hemos determinado citoquinas y reactantes de fase aguda para comprobar si los criterios clínicos que se seleccionaron para definir estrés eran adecuados.

El 10% de los sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica presentaron hiperglucemia de estrés (glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 110 mg/dl y HbA1c menor a 5,9%). El estrés en estos pacientes se confirmó por la elevación de citoquinas (IL-6) y reactantes de fase aguda (PCR-us); además estos pacientes precisaron ingreso en UCI en mayor proporción que el resto de sujetos estudiados. En la re-evaluación ambulatoria, los niveles de IL-6 y PCR-us se redujeron significativamente y se igualaron a los de los sujetos con HbA1c>5,9 y normal. La resistencia a la insulina medida mediante HOMA-IR fue similar en los tres grupos durante el ingreso hospitalario y no se modificaron en la re-evaluación ambulatoria, aunque en ésta última los sujetos con HbA1c>5,9 presentaron valores de HOMA-IR significativamente superiores a los sujetos normales. El índice insulinogénico fue significativamente inferior en la re-evaluación ambulatoria en los sujetos con HbA1c>5,9 que en el resto. Esto sugiere que las alteraciones en la acción y la secreción de la insulina en los sujetos con HbA1c>5,9 no están relacionadas con el estrés sino que se trataría de anomalías en el metabolismo de la glucosa previas al ingreso hospitalario, tal y como publicaron también Tenerz y col. (179) y Wallander y col. (151). Por otro lado, las lesiones coronarias más severas (lesión de tres vasos o tronco $\geq 50\%$) se detectaron con más frecuencia en los pacientes con diabetes

conocida y en los pacientes con hiperglucemia de estrés, de hecho la probabilidad de tener una lesión de tres vasos o tronco fue 3 veces superior en los pacientes con hiperglucemia de estrés y 3,5 veces superior en los pacientes con diabetes conocida respecto a los pacientes con un metabolismo hidrocarbonado normal (modelo ajustado por edad, sexo e IMC); sin embargo la probabilidad de presentar estas lesiones no fue independiente del consumo de hipolipemiantes ni del tabaquismo en ninguno de los dos grupos.

De los sujetos que durante el ingreso tuvieron una $HbA1c > 5,9\%$ casi un 50% presentaron diabetes en la re-evaluación ambulatoria, sin embargo los sujetos con hiperglucemia de estrés lo hicieron en solo el 30% de los casos. La probabilidad de presentar diabetes a los tres meses tras el alta de los pacientes con $HbA1c > 5,9$ fue significativamente superior (OR 5,9) que la de los sujetos con un metabolismo hidrocarbonado normal. Sin embargo, en los sujetos con hiperglucemia de estrés durante el ingreso este riesgo fue ligeramente superior que el de los sujetos con metabolismo hidrocarbonado normal, pero sin alcanzar significación estadística. Por tanto, nuestros resultados no nos permiten afirmar que la hiperglucemia de estrés sea un factor de riesgo de diabetes.

Estos datos de no incremento del riesgo de diabetes en los pacientes con hiperglucemia de estrés son similares a los publicados por Ramachandran y col (74), que estudiaron también la evolución del metabolismo hidrocarbonado en sujetos hospitalizados por SCA. Estos autores encontraron que sólo un 16,7% de los que presentaron diabetes de estrés durante el ingreso confirmaron el diagnóstico de diabetes.

Nuestros resultados, por el contrario, no coinciden con los publicados recientemente por Shore y col (79), en el que asocian la hiperglucemia al ingreso (glucemia igual o superior a 140 mg/dl) en pacientes 10.499 pacientes con IAM con un incremento del riesgo de diabetes seis meses después. Este trabajo es mucho más numeroso que el nuestro, pero tiene como limitación que la evaluación del metabolismo hidrocarbonado al ingreso se realizó solo mediante la determinación de la glucemia casual en el momento del ingreso, y a los seis meses se llevó a cabo

mediante el acceso al historial clínico de los pacientes para comprobar la presencia de códigos de diabetes, la prescripción de medicación hipoglucemiante y las cifras de HbA1c determinadas durante el ingreso o posteriormente. Al no conocer la HbA1c durante el ingreso, muchos pacientes que tuviesen una diabetes desconocida no se identificaron en ese momento, de hecho los autores describen que, de los pacientes que se consideraron que tenían diabetes a los seis meses, un 41% no tenían un diagnóstico de diabetes o estaban tomando fármacos hipoglucemiantes, sino que tuvieron cifras de HbA1c iguales o superiores a 6,5%; por tanto se trataría de posibles casos de diabetes desconocida y no de hiperglucemia de estrés. En nuestro trabajo, la medida de HbA1c determinada al ingreso fue superior en el grupo de pacientes con la glucemia en el momento del ingreso igual o superior a 140 mg/dl que los que no la tuvieron ($6,1\pm 0,6$ vs. $5,9\pm 0,5\%$), y por tanto, la mayoría de ellos estuvieron dentro del grupo de $HbA1c > 5,9$ y no dentro del grupo de hiperglucemia de estrés.

2.5 Fármacos y riesgo de diabetes

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes ampliamente prescritos, y que han demostrado que su consumo puede reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los primeros datos que apuntaron a una asociación entre el consumo de estatinas y un aumento del riesgo de desarrollar diabetes se publicaron en el año 2008 (180). Para confirmarlos, se han realizado múltiples estudios (144, 181) y varios meta-análisis (145, 146), y todos ellos han encontrado esta asociación. Concretamente, Sattar y col. (145), en un meta-análisis reciente que incluyó 13 ensayos y 91.140 sujetos, demostró un incremento del 9% en la incidencia de diabetes durante un periodo de seguimiento de cuatro años en los sujetos que tomaban estatinas. En nuestro trabajo, puesto que teníamos información sobre el tratamiento con estatinas previo al ingreso hospitalario y disponíamos también de los resultados de la PTOG para diagnosticar diabetes, también evaluamos, de forma transversal, la asociación entre los nuevos casos de diabetes y el consumo de

estatinas. Aunque el OR de presentar diabetes en la PTOG fue el doble en los sujetos que tomaron estatinas que en los que no lo hicieron, el valor de p se quedó al borde de la significación estadística.

Al contrario de lo que ocurre con el consumo de estatinas, la asociación entre el consumo de beta-bloqueantes y el riesgo de diabetes es más controvertido (144). Algunos trabajos encontraron que este efecto se potenciaba con el uso concomitante de diuréticos (181, 182), otros fármacos cuyo uso también se ha asociado a un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes. De hecho, nosotros no encontramos un aumento de la probabilidad de tener diabetes en aquellos pacientes que consumieron beta-bloqueantes, y aunque el riesgo de diabetes entre los que consumieron diuréticos fue superior, tampoco fue estadísticamente significativo. El porcentaje de sujetos tratados con beta-bloqueantes y diuréticos conjuntamente fue aún más bajo que el de estos fármacos por separado, por lo que no analizamos el riesgo de diabetes en esta situación en nuestro estudio.

En cualquier caso, con los resultados de nuestro trabajo no podemos extraer conclusiones sobre el consumo de estos fármacos y el riesgo de diabetes, sería necesario un mayor tamaño muestral para estudiar esta asociación.

3 Fortalezas y limitaciones

La primera parte de este trabajo ha pretendido describir la situación clínica y psicológica de una amplia muestra de sujetos ingresados en una planta de Cardiología; y la segunda parte, poner a prueba hipótesis sobre algunas lagunas de la práctica clínica como son la evaluación del riesgo de llegar a tener diabetes en función de determinados criterios como es la hiperglucemia de estrés y evaluar la capacidad diagnóstica de las pruebas de despistaje de diabetes en pacientes con cardiopatía isquémica.

Entre las fortalezas del estudio destacamos:

- Disponemos de información sobre síntomas de depresión y ansiedad y sobre calidad de vida en una amplia y variada muestra de pacientes hospitalizados en Cardiología.
- La fenotipación de los pacientes respecto al metabolismo de los hidratos de carbono se ha realizado no solo con la medición de la glucemia al ingreso, la glucemia en ayunas y la HbA1c, sino que muchos de los pacientes sin diabetes conocida se sometieron también a una PTOG de forma ambulatoria.
- Se han determinado reactantes de fase aguda como PCR-us y citoquinas como IL-6, lo que ha permitido evaluar si los criterios clínicos para definir estrés elegidos en este estudio eran válidos.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran:

- No se recogieron datos sociodemográficos como el estado civil, el nivel educativo, o la situación laboral, que son factores que pueden influir en la presencia de síntomas de depresión y ansiedad y en la calidad de vida.

- Aproximadamente un 35% de los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica y sin diabetes conocida no participaron en la re-evaluación ambulatoria.
- Los sujetos que no participaron en la re-evaluación ambulatoria tuvieron una edad más avanzada que los que sí lo hicieron, por lo que la proporción de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica podría ser más alta.
- La inclusión de un grupo más numeroso de sujetos en el estudio podría haber permitido encontrar diferencias en el resultado de la coronariografía en función de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (control del error tipo 2). Así como se podrían haber detectado diferencias en la probabilidad de presentar diabetes en la re-evaluación ambulatoria según la presencia o no de síntomas de depresión y ansiedad durante el ingreso, y entre los pacientes con que consumieron estatinas, beta-bloqueantes y diuréticos antes del ingreso hospitalario y los que no lo hicieron (control del error tipo 2).

CONCLUSIONES

1. Los síntomas de depresión y ansiedad son frecuentes en los pacientes hospitalizados en una planta de Cardiología, pero no están asociados a la presencia de diabetes conocida.
2. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben tratamiento con insulina tienen con más frecuencia síntomas de depresión.
3. La calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes hospitalizados en una planta de Cardiología, tanto en la esfera física como en la esfera mental, está reducida, y está asociada a la presencia de síntomas de depresión.
4. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la presencia de complicaciones macrovasculares y los síntomas de depresión se asocian a peor calidad de vida en la esfera física.
5. La proporción de sujetos de diabetes e intolerancia a la glucosa entre los pacientes hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica triplica la de los sujetos de la población general de su misma edad, sexo e índice de masa corporal.
6. Los sujetos hospitalizados por sospecha de cardiopatía isquémica que presentaron hiperglucemia de estrés no tienen un porcentaje significativamente superior de diagnósticos de diabetes en la re-evaluación ambulatoria a los tres meses del alta que los sujetos con un metabolismo hidrocarbonado normal durante el ingreso.
7. La HbA1c determinada al ingreso es el mejor predictor de diabetes tras el alta en los pacientes hospitalizados por cardiopatía isquémica. Los valores de la HbA1c que predicen con mayor sensibilidad y especificidad el diagnóstico de diabetes son aquellos superiores a 5,9%.

8. El punto de corte de HbA1c de 6,5% recomendado por la guías científicas tiene una baja sensibilidad para diagnosticar diabetes en pacientes con cardiopatía isquémica.
9. No se encuentra relación entre las lesiones coronarias y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en este trabajo.

Por tanto, dada la elevada prevalencia de diabetes no conocida en los pacientes con cardiopatía isquémica y las consecuencias que ella conlleva, es importante realizar un diagnóstico precoz de diabetes en esta población. Recomendamos, como método de cribado, la determinación de la HbA1c a todos los pacientes hospitalizados por cardiopatía isquémica sin diabetes conocida; y que valores de HbA1c superiores a 5,9% se consideren límite para realizar otras pruebas que confirmen el diagnóstico de diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 (Suppl 1):S67-74.
2. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-57.
3. WHO. Expert Committee on Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization, 1980.
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
5. 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(7):539-53.
6. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 (Suppl 1):S5-20.
7. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glumer C, Carstensen B, Ramachandran A, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia*. 2004;47(8):1396-402.
8. Valdes S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadorniga FD. Does the new American Diabetes Association definition for impaired fasting glucose improve its ability to predict type 2 diabetes mellitus in Spanish persons? The Asturias Study. *Metabolism*. 2008;57(3):399-403.
9. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2006;49(5):822-7.
10. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization, 2006.
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 (Suppl 1):S62-9.
12. Valdes S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(9):352-5.
13. Goday A. Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(6):657-70.

14. Valdes S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(9):352-5.
15. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
16. Franch Nadal J, Álvarez Torrices JC, Álvarez Guisasola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:607-11.
17. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)*. 1993;101:609-12.
18. Vila L, Subirats E, Vila T, Margalef N, Cardona M, Vallescar R. Prevalencia de diabetes en La Cerdanya (comarca del Pirineo Oriental). *Endocrinología*. 1994;41:305-9.
19. Muñiz J, Hervada J, Juane R, Lopez-Rodriguez I, Castro-Beiras A. Prevalence of diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, northwest Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;30(2):137-42.
20. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sanchez-Oriz E, Salvador-Olivan JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care*. 1997;20(4):534-6.
21. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43(1):33-40.
22. Rodríguez Paños B, Sanchís C, García Gosálvez F, División JA, Artiago LM, López Abril J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. *Aten Primaria*. 2000;25:166-71.
23. De Pablos-Velasco PL, Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Perez F, Ania BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population - comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. *The Guia Study. Diabet Med*. 2001;18(3):235-41.
24. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al. Was the historic contribution of Spain to the Mexican

gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in mexican-origin populations? The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2059-64.

25. Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martinez G, Ruiz de Adana S, Catala M, Merelo MJ, et al. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;56(3):213-20.

26. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clin Esp*. 2002;202:423-9.

27. Martínez Candela J, Gallardo Martín A, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gómez Marco R. Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población adulta de Yecla (Murcia). *Aten Primaria*. 2004;34(345-352).

28. Masiá R SJ, Rohlfs I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J, en nombre de los investigadores del estudio REGICOR. Prevalencia de diabetes meliitus en la provincia de Girona, España: Estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:261-4.

29. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suarez V, Bosch E, Carrillo A, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med*. 2006;23(2):148-55.

30. Catalá Bauset M GBJ, Lluch Verdú I, Catalá Pascual MJ, Bataller A, Ampudia Blasco FJ. Estudio de prevalencia de diabetes en la Comunidad Valenciana. *Av Diabetol*. 2006;22(Supl 1):25-37.

31. Núñez García D, Pascual de la Pisa B, Martín Jiménez E, Andrada Almeida MA, Fernández Fernández I. Resultados preliminares del estudio de prevalencia de la diabetes tipo 2 en la provincia de Sevilla. *Av Diabetol*. 2006;22(Supl 1):38-87.

32. Botas P, Delgado E, Castano G, Diaz de Grenu C, Prieto J, Diaz-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(11):904-8.

33. Centers for Disease Control and Prevention. Crude and age-adjusted incidence of diagnosed diabetes per 1000 population aged 18-75 years. United

States. 2011 [acceso el 21 de julio de 2013].
<http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig2.htm%5D>.

34. Vazquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. 10-year prospective study on the incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(14):534-9.
35. Valdes S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadorniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2258-63.
36. Soriguer F, Rojo-Martinez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest*. 2008;38(2):126-33.
37. Harris MI. Medical care for patients with diabetes. Epidemiologic aspects. *Ann Intern Med*. 1996;124:117-22.
38. Jiang HJ, Stryer D, Friedman B, Andrews R. Multiple hospitalizations for patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1421-6.
39. Carral F, Oliveira G, Aguilar M, Ortego J, Gavilán I, Doménech I, et al. Hospital discharge records under-report the prevalence of diabetes in inpatients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;59(2):145-51.
40. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 1998;21(2):246-9.
41. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978-82.
42. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care*. 2007;30(9):2181-6.
43. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34(2):256-61.
44. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(5):813-24.

45. Carral F, Oliveira G, Salas J, García L, Sillero A, Aguilar M. Care resource utilization and direct costs incurred by people with diabetes in a Spanish hospital. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;56(1):27-34.
46. Carral F, Aguilar M, Oliveira G, Mangas A, Doménech I, Torres I. Increased hospital expenditures in diabetic patients hospitalized for cardiovascular diseases. *J Diabetes Complications.* 2003;17(6):331-6.
47. Gonzalo M, Valdés S, Mostazo A, Rojo-Martínez G, Vallejo R, García-Torres F, et al. Prevalencia de diabetes hospitalaria en el hospital regional universitario Carlos Haya (1997-2007). *Av Diabetol.* 2009;25:41.
48. Jencks SF. Accuracy in recorded diagnoses. *JAMA.* 1992;267(16):2238-9.
49. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009;373(9677):1798-807.
50. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004;27(2):553-91.
51. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):16-38.
52. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, et al. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1064-8.
53. Bernard C, editor. *Leçons sur le Diabète et la Glycogenase Animale.* Paris: Baillière; 1977.
54. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-8.
55. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3001-9.
56. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355(9206):773-8.

57. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*. 2005;111(6):754-60.
58. Goyal A, Mehta SR, Diaz R, Gerstein HC, Afzal R, Xavier D, et al. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2009;120(24):2429-37.
59. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117(12):1610-9.
60. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005;58(1):47-50.
61. Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2005;59(1):80-3.
62. Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, Bochicchio K, Johnson SB, Meyer W, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2005;58(5):921-4.
63. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care*. 2013;36(5):1061-6.
64. Oliveira G, García-Luna PP, Pereira JL, Rebollo I, García-Almeida JM, Serrano P, et al. Recommendations of the GARIN group for managing non-critically ill patients with diabetes or stress hyperglycaemia and artificial nutrition. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):1837-49.
65. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15(4):533-51.
66. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*. 1978;27(12 Suppl 2):1893-902.

67. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues*. 2004;15(1):45-62.
68. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73-8.
69. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ*. 2000;320(7241):1062-6.
70. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22(2):233-40.
71. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. 2003;26(3):688-96.
72. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1880-90.
73. Hu DY, Pan CY, Yu JM, Group CHS. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2573-9.
74. Ramachandran A, Chamukuttan S, Immaneni S, Shanmugam RM, Vishnu N, Viswanathan V, et al. High incidence of glucose intolerance in Asian-Indian subjects with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2492-6.
75. Lankisch M, Futh R, Schotes D, Rose B, Lapp H, Rathmann W, et al. High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography. *Clin Res Cardiol*. 2006;95(2):80-7.
76. Knudsen EC, Seljeflot I, Abdelnoor M, Eritsland J, Mangschau A, Arnesen H, et al. Abnormal glucose regulation in patients with acute ST- elevation myocardial infarction-a cohort study on 224 patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:6.

77. Okosieme OE, Peter R, Usman M, Bolusani H, Suruliram P, George L, et al. Can admission and fasting glucose reliably identify undiagnosed diabetes in patients with acute coronary syndrome? *Diabetes Care*. 2008;31(10):1955-9.
78. 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(21):2614-21.
79. Shore S, A BJ, Gyls-Colwell I, McDermott K, Michael Ho P, Tillquist MN, et al. Association between hyperglycemia at admission during hospitalization for acute myocardial infarction and subsequent diabetes: Insights from the Veterans administration cardiac care follow-up clinical study. *Diabetes Care*. 2014; 37(2):409-18.
80. Pajunen P, Koukkunen H, Ketonen M, Jerkkola T, Immonen-Räihä P, Kärjä-Koskenkari P, et al. Five-year risk of developing clinical diabetes after first myocardial infarction; the FINAMI study. *Diabet Med*. 2005;22(10):1334-7.
81. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet*. 2007;370(9588):667-75.
82. de la Hera JM, García-Ruiz JM, Martínez-Cambor P, Martín M, Tellería AL, Corros C, et al. Real incidence of diabetes mellitus in a coronary disease population. *Am J Cardiol*. 2013;111(3):333-8.
83. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.
84. Saely CH, Drexel H, Sourij H, Aczel S, Jahnel H, Zweiker R, et al. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):317-22.
85. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation

in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*. 2007;93(1):72-7.

86. Lankisch M, Fütth R, Gülker H, Lapp H, Bufe A, Haastert B, et al. Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(10):753-9.

87. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Rydén L, Tenerz A. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care*. 2008;31(1):36-8.

88. de Mulder M, Oemrawsingh RM, Stam F, Boersma E, Umans VA. Comparison of diagnostic criteria to detect undiagnosed diabetes in hyperglycaemic patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2012;98(1):37-41.

89. Doerr R, Hoffmann U, Otter W, Heinemann L, Hunger-Battefeld W, Kulzer B, et al. Oral glucose tolerance test and HbA_{1c} for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: the Silent Diabetes Study. *Diabetologia*. 2011;54(11):2923-30.

90. de la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García-Ruiz JM, Fernández-Cimadevilla OC, et al. Performance of glycated hemoglobin and a risk model for detection of unknown diabetes in coronary patients. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(9):759-65.

91. Donohue JM, Pincus HA. Reducing the societal burden of depression: a review of economic costs, quality of care and effects of treatment. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):7-24.

92. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*. 2006;9(2):87-98.

93. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(1):3-21.

94. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;374(9690):609-19.

95. Bell RA, Franks P, Duberstein PR, Epstein RM, Feldman MD, Fernandez y Garcia E, et al. Suffering in silence: reasons for not disclosing depression in primary care. *Ann Fam Med*. 2011;9(5):439-46.
96. Tylee A, Gandhi P. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(4):167-76.
97. Daly EJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Gaynes BN, Warden D, et al. Health-related quality of life in depression: a STAR*D report. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(1):43-55.
98. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370(9590):851-8.
99. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord*. 2002;72(3):227-36.
100. Meader N, Mitchell AJ, Chew-Graham C, Goldberg D, Rizzo M, Bird V, et al. Case identification of depression in patients with chronic physical health problems: a diagnostic accuracy meta-analysis of 113 studies. *Br J Gen Pract*. 2011;61(593):e808-20.
101. Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):376-87.
102. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):363-75.
103. Li C, Ford ES, Strine TW, Mokdad AH. Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care*. 2008;31(1):105-7.
104. Carreira M, Anarte MT, Ruiz De Adana MS, Félix Caballero F, Machado A, Domínguez-López M, et al. Depression in type 1 diabetes mellitus and associated factors. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(4):151-5.
105. Chauvet-Gélinier JC, Trojak B, Vergès-Patois B, Cottin Y, Bonin B. Review on depression and coronary heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(2):103-10.
106. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2006;21(1):30-8.

107. Bush DE, Ziegelstein RC, Patel UV, Thombs BD, Ford DE, Fauerbach JA, et al. Post-myocardial infarction depression. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005(123):1-8.
108. Lespérance F, Frasere-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J Psychosom Res*. 2000;48(4-5):379-91.
109. Carney RM, Freedland KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):241-7.
110. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5(10):617-25.
111. Frasere-Smith N, Lespérance F. Recent evidence linking coronary heart disease and depression. *Can J Psychiatry*. 2006;51(12):730-7.
112. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1527-37.
113. Moudgil R, Haddad H. Depression in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(2):249-58.
114. Goldston K, Baillie AJ. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev*. 2008;28(2):288-306.
115. Frasere-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91(4):999-1005.
116. Myers V, Gerber Y, Benyamini Y, Goldbourt U, Drory Y. Post-myocardial infarction depression: increased hospital admissions and reduced adoption of secondary prevention measures--a longitudinal study. *J Psychosom Res*. 2012;72(1):5-10.
117. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62.
118. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002;23(1):51-61.
119. Frasere-Smith N, Lespérance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med*. 2005;67 Suppl 1:S19-25.

120. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(1):38-46.
121. Player MS, Peterson LE. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *Int J Psychiatry Med.* 2011;41(4):365-77.
122. Thurston RC, Rewak M, Kubzansky LD. An anxious heart: anxiety and the onset of cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55(6):524-37.
123. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation.* 2008;118(17):1768-75.
124. Elderon L, Whooley MA. Depression and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55(6):511-23.
125. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
126. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997;42(1):17-41.
127. Bambauer KZ, Locke SE, Aupont O, Mullan MG, McLaughlin TJ. Using the Hospital Anxiety and Depression Scale to screen for depression in cardiac patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27(4):275-84.
128. Martin CR, Lewin RJ, Thompson DR. A confirmatory factor analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale in coronary care patients following acute myocardial infarction. *Psychiatry Res.* 2003;120(1):85-94.
129. Johnston M, Foulkes J, Johnston DW, Pollard B, Gudmundsdottir H. Impact on patients and partners of inpatient and extended cardiac counseling and rehabilitation: a controlled trial. *Psychosom Med.* 1999;61(2):225-33.
130. Mayou RA, Gill D, Thompson DR, Day A, Hicks N, Volmink J, et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med.* 2000;62(2):212-9.

131. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Denollet J. Sensitivity and specificity of observer and self-report questionnaires in major and minor depression following myocardial infarction. *Psychosomatics*. 2001;42(5):423-8.
132. Ma W, Hu D, Liu G, Jiang J, Zhao X, Ma Y. Predictors of quality of life in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2010;18(5):469-75.
133. El Achhab Y, Nejari C, Chikri M, Lyoussi B. Disease-specific health-related quality of life instruments among adults diabetic: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):171-84.
134. Hervás A, Zabaleta A, De Miguel G, Beldarráin O, Díez J. Health related quality of life in patients with diabetes mellitus type 2. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(1):45-52.
135. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130-9.
136. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247-63.
137. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(20):771-6.
138. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(11):410-6.
139. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(19):726-35.
140. Carels RA. The association between disease severity, functional status, depression and daily quality of life in congestive heart failure patients. *Qual Life Res*. 2004;13(1):63-72.
141. Schron E, Friedmann E, Thomas SA. Does health-related quality of life predict hospitalization or mortality in patients with atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(1):23-8.

142. Permanyer Miralda C, Brotons Cuixart C, Ribera Solé A, Moral Peláez I, Cascant Castelló P, Alonso J, et al. Clinical outcome and health related quality of life in patients undergoing coronary angioplasty with balloon or stent. A prospective multicenter study. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54(5):597-606.
143. Jong GP, Chang MH, Tien L, Li SY, Liou YS, Lung CH, et al. Antihypertensive drugs and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Cardiovasc Ther.* 2009;27(3):159-63.
144. Shen L, Shah BR, Reyes EM, Thomas L, Wojdyla D, Diem P, et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ.* 2013;347:f6745.
145. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42.
146. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1924-9.
147. Kurihara O, Takano M, Yamamoto M, Shirakabe A, Kimata N, Inami T, et al. Impact of prediabetic status on coronary atherosclerosis: a multivessel angioscopic study. *Diabetes Care.* 2013;36(3):729-33.
148. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
149. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
150. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462-70.
151. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Ohrvik J, et al. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without

previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia*. 2005;48(11):2229-35.

152. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, Group CRP. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-7.

153. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet*. 2009;373(9667):941-55.

154. Rojo-Martínez G, Valdés S, Colomo N, Lucena MI, Gaztambide S, Gomis R, et al. Use of Drugs Related to the Treatment of Diabetes Mellitus and Other Cardiovascular Risk Factors in the Spanish Population. The Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(11):854-63.

155. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(4):295-304.

156. Valdivielso P, Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, Cabrera-Sierra M, Sainz-Gutiérrez JC, Fernández-Labandera C, et al. Association of moderate and severe hypertriglyceridemia with obesity, diabetes mellitus and vascular disease in the Spanish working population: results of the ICARIA study. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):573-8.

157. Lankisch M, Fühth R, Schotes D, Rose B, Lapp H, Rathmann W, et al. High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography. *Clin Res Cardiol*. 2006;95(2):80-7.

158. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-7.

159. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(6):1094-100.

160. Carral F, Aguilar M, Olveira G, Doménech I, Ortego J, Gavilán I. Características clínicas y grado de control metabólico de pacientes hospitalizados con diabetes. *Av Diabetol*. 2002; 18:19-33.

161. Joseph N, Unnikrishnan B, Raghavendra Babu YP, Kotian MS, Nelliyanil M. Proportion of depression and its determinants among type 2 diabetes mellitus patients in various tertiary care hospitals in Mangalore city of South India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):681-8.
162. Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Peralta Jimenez Y, Jiménez MA, Vázquez S, Bermúdez-Ocaña D, et al. Prevalence of anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes in the Mexican population. *PLoS One.* 2012;7(5):e36887.
163. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med.* 2009;26(2):153-61.
164. Pouwer F, Geelhoed-Duijvestijn PH, Tack CJ, Bazelmans E, Beekman AJ, Heine RJ, et al. Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands. *Diabet Med.* 2010;27(2):217-24.
165. Shimizu Y, Suzuki M, Okumura H, Yamada S. Risk factors for onset of depression after heart failure hospitalization. *J Cardiol.* 2013.
166. Labad J, Price JF, Strachan MW, Fowkes FG, Ding J, Deary IJ, et al. Symptoms of depression but not anxiety are associated with central obesity and cardiovascular disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetologia.* 2010;53(3):467-71.
167. Khuwaja AK, Lalani S, Dhanani R, Azam IS, Rafique G, White F. Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: A multi-centre study of prevalence and associated factors. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:72.
168. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Soriguer F, Goday A, et al. Evaluation of Health-Related Quality of Life according to Carbohydrate Metabolism Status: A Spanish Population-Based Study (Di@bet.es Study). *Int J Endocrinol.* 2012;2012:872305.
169. Carral San Laureano F, Oliveira Fuster G, Ramos Diaz I, García García-Doncel L, Failde Martínez I, Aguilar Diosdado M. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ingresados en un hospital de tercer nivel. *Endocr Nutr.* 2000; 47:108-12.
170. Wermeling PR, Gorter KJ, van Stel HF, Rutten GE. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:121.

171. Papelbaum M, Lemos HM, Duchesne M, Kupfer R, Moreira RO, Coutinho WF. The association between quality of life, depressive symptoms and glycemic control in a group of type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(3):227-30.
172. Esteban y Peña MM, Hernandez Barrera V, Fernández Cordero X, Gil de Miguel A, Rodríguez Pérez M, Lopez-de Andres A, et al. Self-perception of health status, mental health and quality of life among adults with diabetes residing in a metropolitan area. *Diabetes Metab.* 2010;36(4):305-11.
173. Mah E, Noh SK, Ballard KD, Matos ME, Volek JS, Bruno RS. Postprandial hyperglycemia impairs vascular endothelial function in healthy men by inducing lipid peroxidation and increasing asymmetric dimethylarginine:arginine. *J Nutr.* 2011;141(11):1961-8.
174. Mah E, Bruno RS. Postprandial hyperglycemia on vascular endothelial function: mechanisms and consequences. *Nutr Res.* 2012;32(10):727-40.
175. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999;22(6):920-4.
176. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation.* 2007;116(2):151-7.
177. Figueiredo VN, Godoi FC, Martins NS, Quinaglia e Silva JC, Nadruz W, Coelho OR, et al. Diabetes mellitus unawareness is a strong determinant of mortality in patients manifesting myocardial infarction. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(11):1423-7.
178. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004;25(22):1990-7.
179. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Rydén L, et al. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(10):2770-6.

180. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
181. Currie O, Mangin D, Williman J, McKinnon-Gee B, Bridgford P. The comparative risk of new-onset diabetes after prescription of drugs for cardiovascular risk prevention in primary care: a national cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(11):e003475.
182. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906.

COMUNICACIONES A CONGRESO Y PUBLICACIONES

1 Comunicaciones presentadas en congresos

Título: *Prevalencia de diabetes en los pacientes hospitalizados por evento cardiovascular.*

Autores: Colomo Rodríguez N, Olveira Fuster G, De Mora Martín M, García Bellón AM, Vallejo Mora R, García Torres F, Soriguer Escofet F.

Nombre del congreso: XX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes

Lugar de celebración: Tenerife. **Año:** 2009.

Tipo de comunicación: póster.

Título: *Estimación de la prevalencia de diabetes en pacientes hospitalizados por evento cardiovascular.*

Autores: Colomo Rodríguez N, Olveira Fuster G, de Mora Martín M, García Bellón AM, González González AM, Moreno Moreno MJ, Pérez Ruiz JM, Soriguer Escofet F.

Nombre del congreso: 51º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

Lugar de celebración: Zaragoza. **Año:** 2009.

Tipo de comunicación: póster.

Título: *El valor de la HbA1c determinada al ingreso en pacientes con enfermedad coronaria y sin diabetes conocida predice el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2.*

Autores: Colomo Rodríguez N, Linares Parrado F, de Mora Martín M, Pérez Ruiz JM, Moreno Moreno MJ, Rubio Martín E, García Bellón A, Delgado Prieto JL, González González A, Olveira Fuster G, Soriguer Escofet F.

Nombre del congreso: XXI Congreso de la Sociedad Española de Diabetes.

Lugar de celebración: Barcelona. **Año:** 2010.

Tipo de comunicación: presentación oral.

Título: *Prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes diabéticos hospitalizados en una planta de Cardiología.*

Autores: Colomo Rodríguez N, García Torres F, Moreno Moreno MJ, García Bellón AM, González González AM, Olveira Fuster G, de Mora Martín M, Soriguer Escofet F.

Nombre del congreso: 52º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

Lugar de celebración: Salamanca. **Año:** 2010.

Tipo de comunicación: póster.

Título: *Evaluación de la presencia de depresión y ansiedad en pacientes con diabetes hospitalizados en una planta de Cardiología.*

Autores: Colomo Rodríguez N, García Torres F, Moreno Moreno MJ, García Bellón AM, González González AM, Luque Aguirre B, Linares Parrado F, Olveira Fuster G, de Mora Martín M, Soriguer Escofet F.

Nombre del congreso: XXXV Congreso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición.

Lugar de celebración: Úbeda. **Año:** 2010.

Tipo de comunicación: póster.

Título: *Utility of HbA1c determined during hospitalization as a diagnostic tool to detect glucometabolic abnormalities in patients with coronary artery disease.*

Autores: Colomo N, Linares F, Valdés S, Moreno MJ, Rubio E, García AM, de Mora M, Pérez JM, Rojo G, Olveira G, Soriguer F.

Nombre del congreso: 4th International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome.

Lugar de celebración: Madrid. **Año:** 2011.

Tipo de comunicación: póster.

2 Publicaciones en revistas científicas

Título: *Stress hyperglycaemia in hospitalized patients with coronary artery disease and type 2 diabetes risk.*

Autores: Colomo N, Linares F, Rubio-Martín E, Moreno MJ, de Mora M, García AM, González AM, Rojo-Martínez G, Valdés S, Ruiz de Adana MS, Olveira G, Soriguer F.

Revista: European Journal of Clinical Investigation.

Año: 2013. **Volumen:** 43. **Páginas:** 1060-8.

ANEXO

Stress hyperglycaemia in hospitalized patients with coronary artery disease and type 2 diabetes risk

Natalia Colomo^{*,†}, Francisca Linares^{*,†}, Elehazara Rubio-Martín^{*,†}, María J. Moreno^{*}, Manuel de Mora[‡], Ana M. García[‡], Ana M. González[‡], Gemma Rojo-Martínez^{*,†}, Sergio Valdés^{*,†}, María S. Ruiz de Adana^{*,†}, Gabriel Olveira^{*,†} and Federico Soriguer^{*,†}

^{*}Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitario Carlos Haya, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga (IBIMA), Málaga, Spain, [†]CIBERDEM (CB07/08/0019) of the Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain, [‡]Cardiology Department, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, Spain

ABSTRACT

Background *Aims:* (i) To evaluate glucometabolic status of patients without known diabetes hospitalized due to coronary artery disease (CAD), (ii) to assess markers of systemic inflammation determined during admission and to evaluate their relationship with glucometabolic status and (iii) to analyse usefulness of HbA1c determined during admission in patients with CAD to detect abnormal glucose regulation (AGR).

Materials & methods We studied 440 patients with CAD admitted to the cardiology ward. Patients were grouped in four groups during admission according to clinical data, fasting plasma glucose and HbA1c: diabetes, HbA1c > 5.9%, stress hyperglycaemia (SH) and normal. In 199 subjects without known diabetes, an oral glucose tolerance test (OGTT) was performed 3 months after discharge, and they were reclassified according to WHO 1998 criteria. Biochemical and inflammatory markers were measured.

Results The OGTT showed that 27.4% of subjects without known diabetes at admission had diabetes, 11.2% had impaired fasting glucose + impaired glucose tolerance, 33.5% impaired glucose tolerance, 3.6% impaired fasting glucose, and 24.4% normal glucose metabolism. Odds ratio for having diabetes 3 months after discharge in HbA1c > 5.9% group was 5.91 ($P < 0.0001$) and in SH group was 1.82 ($P = 0.38$). The best HbA1c cut-off point to predict AGR was 5.85%. HbA1c levels during admission were highly predictive of having AGR (AUC ROC 0.76 [95% CI 0.67–0.84]).

Conclusion We reported a high prevalence of AGR in subjects with CAD. Stress hyperglycaemia in patients with CAD was not associated with an increased risk of diabetes 3 months later. HbA1c in patients hospitalized with CAD was a useful tool to detect AGR.

Keywords abnormal glucose regulation, coronary artery disease, stress hyperglycaemia, type 2 diabetes.

Eur J Clin Invest 2013; 43 (10): 1060–1068

Introduction

Hyperglycaemia is frequent in hospitalized patients [1–3]. Recent studies suggest that subjects with hyperglycaemia have an increased morbidity and mortality compared with those with normoglycaemia [4,5]. Moreover, patients with hyperglycaemia and no previous diagnosis of diabetes face worse consequences at a given severity of hyperglycaemia than do those with pre-existing diabetes [6]. Stress hyperglycaemia usually refers to hyperglycaemia that occurs in a subject with no previous diagnosis of diabetes who is under a stressful situation, and it disappears when the stress is resolved [4,6]. However, no guidelines define it, and identification of such patients is complex as requires awareness of the glucometabolic

status prior to admission. The absence of a history of diabetes is not enough to discard the diagnosis of diabetes in subjects with hyperglycaemia during admission, as evidence shows that a great percentage of the general population are unaware they have diabetes [7,8].

During acute coronary events glucose may rise. Whether this rise is persistent, leading to diabetes, or is transient and is just a stress response cannot be determined at the time of admission. The oral glucose tolerance test (OGTT) is considered the gold standard test [9] for the diagnosis of diabetes and abnormal glucose regulation (AGR) in patients with acute myocardial infarction. In 2009, the American Diabetes Association

suggested the use of the HbA1c assay as a tool for the diagnosis of diabetes [10]. Recent studies [3,11,12] have evaluated the role of random plasma glucose, HbA1c levels and an OGTT performed during hospitalization to detect glucose abnormalities in patients with coronary artery disease. However, stress mechanisms related to hospitalization might impact on blood glucose measurements (fasting glucose values or OGTT values).

Thus, the aims of this study are:

- 1 To evaluate the glucometabolic status of patients without known diabetes hospitalized due to coronary artery disease.
- 2 To assess markers of systemic inflammation determined during admission and to evaluate their relationship with the glucometabolic status in this group of subjects.
- 3 To analyse the usefulness of the systematic measurement during the hospital stay of HbA1c levels in patients with coronary artery disease as a diagnostic tool for AGR.

Materials and methods

The study included 440 patients admitted to the cardiology ward of the Carlos Haya University Hospital (Malaga, Spain) between 1 July 2008 and 30 September 2009 with suspected coronary artery disease [13]. Demographic and clinical data collected included age, sex, admission diagnosis, history of diabetes, hypertension (hypertension was considered if there was a previous diagnosis of hypertension in medical records), hyperlipidaemia (hyperlipidaemia was considered if there was a previous diagnosis of hyperlipidaemia in medical records), pharmacological treatment for cardiovascular risk factors prior to admission, previous coronary artery disease and previous acute cerebrovascular accident, smoking status, antidepressant and anxiolytic treatment prior to admission, Charlson Comorbidity Index [14], psychological evaluation (Hospital Anxiety and Depression Scale) [15], intensive care unit (ICU) stay and length of hospital stay.

During the first 24 hours on the cardiology ward, weight, height and waist circumference were measured. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kg divided by height in square meters. Additionally, a venous blood sample was drawn and immediately centrifuged, the plasma being stored at -80°C . The HbA1c level was determined in a different blood sample and analysed by high-performance liquid chromatography (Variant II Turbo; Bio Rad Laboratories, Hercules, CA, USA).

Subjects were classified into four groups according to their clinical data, fasting plasma glucose (FPG) and HbA1c levels. The cut-off point for FPG was defined based on the WHO 1998 criteria for the diagnosis of AGR [16].

Diabetes: subjects with a positive history of diabetes, ongoing treatment with insulin and/or oral hypoglycaemic drugs.

- 2 HbA1c $> 5.9\%$ (41 mM): subjects with a negative history of diabetes and with HbA1c levels $> 5.9\%$.
- 3 Stress hyperglycaemia: subjects with a negative history of diabetes, with FPG levels > 6.1 mM (110 mg/dL) and HbA1c levels $\leq 5.9\%$.
- 4 Normal glucose regulation: subjects with a negative history of diabetes and with FPG levels ≤ 6.0 M (109 mg/dL) and HbA1c levels $\leq 5.9\%$.

Of the 329 hospitalized patients without known diabetes, 199 underwent a standardized OGTT (75 g glucose in 200 mL water) 3 months after discharge. The reasons for nonparticipation were death ($n = 6$), new diagnosis of diabetes ($n = 6$), concomitant disease ($n = 12$) and refusal to have the OGTT ($n = 106$).

After the OGTT, these 199 subjects without known diabetes during hospitalization were classified according to the WHO 1998 criteria into five groups: diabetes mellitus, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose + impaired glucose tolerance and normal glucose regulation [16].

Triglycerides, total cholesterol and HDL cholesterol, free fatty acids (FFA), interleukin 6 (IL-6), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), insulin and C-peptide were measured using the stored plasma sample of these 199 subjects. During the OGTT, glucose, insulin and C-peptide were determined at 0, 30, 60 and 120 minutes. IL-6 and hs-CRP were measured at minute 0. FFA, IL-6 and hs-CRP were collected because they were expected to be related to the inflammatory status of patients with acute cardiac disorders, whilst insulin and C-peptide levels have consistently been shown to be associated with glucometabolic status.

Insulin resistance was evaluated using the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) [17], the insulin sensitivity was calculated with the Matsuda equation [18], and the insulin secretion was measured using an insulinogenic index (IGI) [19]. C-peptide/insulin (CP/I) ratio was calculated.

Total cholesterol was measured enzymatically, and HDL cholesterol by direct method on an Architect C8000 Analyzer (Abbott Laboratories SA, Madrid, Spain). Glucose, triglycerides, total cholesterol and hs-CRP serum levels were measured using an autoanalyser (A15 Biosystems, Barcelona, Spain). Glucose serum levels were determined by the glucose oxidase/peroxidase method. The triglycerides were analysed by the glycerol phosphate oxidase/peroxidase method (mg/dL) (intra-assay coefficient of variation [CV] 1.2%, inter-assay CV 2.15%), and the hs-CRP was measured by agglutination of latex particles (BioSystems S.A., Barcelona, Spain) (mc/L) (intra-assay CV 1.6%, inter-assay CV 2.3%). Fasting serum insulin level was measured by radioimmunoassay (Coat a

Count RIA kit, DPC, Los Angeles, CA, USA) (mU/mL) (intra-assay CV 5.2%, inter-assay CV 7.3%). The C-Peptide in serum was measured by radioimmunoassay (BioSource C-PEP II-RIA-CT Kit, Belgium, Europe) (ng/mL) (intra-assay CV 6.48%, inter-assay CV 9.42%). IL-6 was determined by enzyme immunoassay (ELISA) (R&D Systems, Inc, Minneapolis, MN, USA). The quantitative *in vitro* determination of FFAs in serum was performed by the colorimetric method (RANDOX Laboratories Ltd, Crumlin, UK) (intra-assay CV 2.09%, inter-assay CV 2.45%).

The study was approved by the Ethics and Clinical Investigation Committee of Carlos Haya Hospital, and written informed consent was obtained from all participants. This study is compliant with the STROBE standards [20].

Statistical analysis

Data are presented as the mean and standard deviation for continuous variables, and as a percentage for categorical variables. Comparison between categorical variables was carried out with the chi-square test. To evaluate the association between variables, the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using a logistic regression model. For the analysis, the presence or absence of diabetes after discharge was considered the dependent variable, and the classification groups during admission were the explanatory variables. Comparison between three or more groups was performed with the ANOVA test, with adjustment for confounding variables. The post hoc analysis was performed using the Duncan test. The predictive ability of HbA1c levels during hospitalization to detect glucometabolic abnormalities after discharge was determined by ROC curve analysis. Significance was set at $P < 0.05$ for two tails.

Results

Of the 440 study subjects, 72% had an acute admission due to acute coronary syndrome [13] and 28% were scheduled to be admitted to undergo a percutaneous coronary intervention (PCI). No differences were found in the FPG or HbA1c determined during hospitalization (data not shown).

Of the study subjects, 25.2% ($n = 111$) were characterized as having diabetes, 22.9% ($n = 101$) as having HbA1c $> 5.9\%$, 10.2% ($n = 45$) as having stress hyperglycaemia, and 41.7% ($n = 183$) as normal. A descriptive analysis of the clinical variables and their association with the glucometabolic classification during hospital stay is shown in Table 1. Coronary angiography data showed more severe lesions in subjects with known diabetes than in subjects with a normal glucose metabolism, stress hyperglycaemia or HbA1c $> 5.9\%$ (Table 1). However, the strength of the association and the statistical significance disappeared when smoking and lipid lowering

treatment were added as covariates in the logistic regression model (data not shown).

Subjects in the stress hyperglycaemia and HbA1c $> 5.9\%$ groups had higher triglyceride ($P = 0.04$) and FFA ($P = 0.006$) levels. The stress hyperglycaemia group had higher IL-6 ($P = 0.03$) and hs-CRP ($P = 0.02$) levels than the other groups. At 3 months after discharge, levels of IL-6 ($P < 0.001$) and hs-CRP ($P < 0.001$) decreased in the three groups (Table 2).

Although insulin levels were higher in the HbA1c $> 5.9\%$ group ($P = 0.02$), C-Peptide levels were similar in all the groups. Increased insulin and C-Peptide levels were detected in the HbA1c $> 5.9\%$ group 3 months after discharge ($P = 0.005$ and $P = 0.02$, respectively). However, a significant decrease in C-Peptide levels was found in all groups at 3 months (Table 2).

Homeostasis model assessment of insulin resistance values during hospitalization were not significantly different between groups. After discharge, the HbA1c $> 5.9\%$ group had higher HOMA-IR ($P = 0.05$). Similar results were obtained when insulin sensitivity was analysed using the Matsuda index (Table 2). The HOMA-IR value during hospitalization correlated significantly with the HOMA-IR at 3 months ($r = 0.40$, $P < 0.01$). The IGI value was lower in the HbA1c $> 5.9\%$ group 3 months after discharge ($P = 0.05$) (Table 2).

No significant differences were found for the three groups between the CP/I ratio during hospitalization and 3 months later. A significant reduction in the CP/I ratio was observed in all the groups at 3 months (Table 2). A significant correlation was found between the CP/I ratio and IL-6 during hospitalization ($r = 0.30$, $P < 0.0001$) and 3 months after discharge ($r = 0.22$, $P = 0.01$) in the three groups. During admission, this correlation remained significant after adjustment for age and BMI ($P = 0.05$).

The results of the OGTT performed 3 months after discharge showed that 27.4% of subjects without known diabetes at admission had diabetes, 11.2% had impaired fasting glucose + impaired glucose tolerance, 33.5% had impaired glucose tolerance, 3.6% had impaired fasting glucose, and only 24.4% had a normal glucose metabolism. Based on the result of the OGTT, diabetes was present in 10.8%, 29.6% and 48.5% of the subjects classified in the normal, stress hyperglycaemia and HbA1c $> 5.9\%$ groups, respectively. The OR for having diabetes 3 months after discharge in the HbA1c $> 5.9\%$ group was 5.91 ($P < 0.0001$) and in the stress hyperglycaemia group was 1.82 ($P = 0.38$) (logistic regression model adjusted for age, sex and BMI) (Table 3, Model 1). The inclusion in the logistic regression model of the FPG and HbA1c levels determined during hospitalization showed that HbA1c was the strongest factor explaining the risk of diabetes at 3 months (OR = 5.9, $P < 0.0001$) (Table 3, Model 2).

Table 1 Clinical variables and their association with the glucometabolic classification during hospitalization

	DM	HbA1c > 5.9%	SH	Normal	P
N = 440 (%)	111 (25.2)	101 (22.9)	45 (10.2)	183 (41.7)	
Sex (%)					
Male	63.1	69.3	80.0	72.1	0.16
Age (years)	67.4 ± 9.4	66.2 ± 11.4	67.0 ± 12.9	62.2 ± 11.1	< 0.0001 ^a
BMI (Kg/m ²)	29.1 ± 4.5	29.6 ± 4.3	27.1 ± 3.5	27.4 ± 4.2	< 0.0001 ^b
Waist circumference (cm)					
Male	105.4 ± 9.8	105.8 ± 10.4	102.4 ± 10.7	101.4 ± 11.3	0.13*
Female	108.6 ± 12.2	106.4 ± 7.3	96.6 ± 12.6	95.0 ± 13.8	0.02 ^{b*}
FPG (mM)	8.3 ± 2.5	6.1 ± 1.3	7.3 ± 1.9	5.2 ± 0.4	< 0.0001 ^c
HbA1c (%)	7.6 ± 1.4	6.5 ± 0.6	5.6 ± 0.3	5.5 ± 0.3	< 0.0001 ^d
ICU stay					
%	30.6	38.8	46.7	26.1	0.02
OR (95% CI)	1.3 (0.8–2.1)	1.8 (1.1–3.0)	2.5 (1.3–4.9)	RC	
ICU stay (days)	1.1 ± 2.3	1.4 ± 2.8	1.6 ± 2.3	0.8 ± 1.5	0.04 ^e
Hospital stay (days)	7.6 ± 5.8	8.9 ± 5.8	7.7 ± 5.1	6.1 ± 3.9	0.01 ^f
Charlson CI (score)	3.1 ± 1.6	1.4 ± 1.4	1.3 ± 1.3	1.2 ± 1.2	< 0.0001 ^g
Antidepressant therapy					
%	9.6	10.9	12.2	4.2	0.13
Anxiolytic therapy					
%	34.1	29.3	43.6	32.1	0.45
HADS-Depression (score)	6.8 ± 4.5	6.3 ± 3.8	5.86 ± 4.1	5.8 ± 4.5	0.48
HADS-Anxiety (score)	8.4 ± 4.9	8.3 ± 4.8	7.41 ± 4.8	7.9 ± 4.9	0.77
Current smokers					
%	21.6	31.3	28.9	29.4	0.42
Hypertension					
%	85.5	68.8	60.0	64.4	0.02
OR (95% CI)	2.6 (1.4–4.9)	1.0 (0.6–1.8)	0.6 (0.3–1.3)	RC	
Hyperlipidaemia					
%	79.1	61.5	51.2	52.9	< 0.0001
OR (95% CI)	3.4 (1.9–5.8)	1.4 (0.9–2.4)	0.9 (0.5–1.8)	RC	
Previous CAD					
%	63.3	50.5	34.9	41.8	< 0.0001
OR (95% CI)	2.7 (1.6–4.6)	1.5 (0.9–2.4)	0.7 (0.4–1.4)	RC	
Previous coronary angiography					
%	41.1	36.1	17.8	29.9	0.028

Table 1 Continued

	DM	HbA1c > 5.9%	SH	Normal	P
OR (95% CI)	1.7 (1.0–2.9)	1.3 (0.8–2.3)	0.5 (0.2–1.1)	RC	
Previous ACVA					
%	8.4	11.1	7.3	7.5	0.76
Hypoglycaemic treatment					
Diet (%)	16.3	–	–	–	–
OHAs (%)	48.0	–	–	–	–
OHAs and insulin (%)	14.4	–	–	–	–
Insulin (%)	21.2	–	–	–	–
Antihypertensive treatment					
%	85.7	75.5	50.0	67.1	0.001
OR (95% CI)	2.59 (1.17–5.73)	1.33 (0.74–2.41)	0.39 (0.18–0.84)	RC	
Lipid lowering therapy					
%	64.5	51.6	34.3	44.8	0.018
OR (95% CI)	2.18 (1.18–4.02)	1.26 (0.74–2.13)	0.59 (0.27–1.29)	RC	
Coronary angiography results (%; OR [95% CI])					
Normal	7.2 (RC)	7.6 (RC)	8.6 (RC)	14.6 (RC)	
One-, two-, three-vessel stenosis < 50%	9.6 (1.15 [0.34–3.88])	11.4 (1.79 [0.52–6.22])	11.4 (2.25 [0.42–12.14])	17.2 (RC)	
One-vessel stenosis ≥ 50%	21.7 (1.19 [0.43–3.29])	43.0 (2.74 [0.99–7.57])	28.6 (1.55 [0.36–6.59])	33.1 (RC)	
Two-vessels stenosis ≥ 50%	32.5 (3.76 [1.26–12.25])	20.3 (3.19 [0.99–10.21])	17.1 (2.23 [0.44–11.33])	17.2 (RC)	
Three-vessels and left main coronary stem stenosis ≥ 50%	28.9 (3.49 [1.18–10.35])	17.7 (1.57 [0.46–5.42])	34.3 (3.06 [0.64–14.63])	17.9 (RC)	
Coronary angioplasty					
%	35.5	48.8	53.3	42.3	0.13

OR, odds ratio; CI, confidence interval; RC, reference criteria; DM, diabetes mellitus; HbA1c > 5.9%, HbA1c level > 5.9%; SH, stress hyperglycaemia; BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; Charlson CI, Charlson Comorbidity Index; HADS-Depression, hospital anxiety and depression scale – depression subscale; HADS-Anxiety, hospital anxiety and depression scale – anxiety subscale; CAD, coronary artery disease; ACVA, acute cerebrovascular accident; OHAs, oral hypoglycaemic agents.

Data are means ± SD unless otherwise specified.

Adjusted for age and sex.

*Adjusted for age.

Post hoc analysis: ^adifferences between DM, HbA1c > 5.9% and SH groups vs. normal group; ^bdifferences between DM and HbA1c > 5.9% groups vs. SH and normal groups; ^cdifferences between DM group vs. HbA1c > 5.9% group vs. SH group vs. normal group; ^ddifferences between DM group vs. HbA1c > 5.9% group vs. SH and normal groups; ^edifferences between SH group vs. normal group; ^fdifferences between HbA1c > 5.9% group vs. normal group; ^gdifferences between HbA1c > 5.9%, SH and normal groups vs. DM group.

The predictive value of FPG and HbA1c levels measured during admission to detect diabetes or impaired glucose regulation was calculated using the area under the ROC curve: 0.60 (95% CI 0.50–0.70) ($P = 0.045$) for FPG (Figure 1a) and 0.76 (95% CI 0.67–0.84) ($P < 0.0001$) for HbA1c (Figure 1b). For HbA1c, the best cut-off point to predict glucometabolic abnormalities was 85%: sensitivity 80% (95% CI 65.9–89.5%), specificity 60.8%

(95% CI 50.8–69.9%), positive predictive value (PPV) 48.8% (95% CI 37.7–60.0%) and negative predictive value (NPV) 86.7% (95% CI 76.4–93.1%). The area under the ROC curve calculated to evaluate the ability of the HbA1c to detect diabetes and impaired glucose regulation was 0.79 (95% CI 0.71–0.86) ($P < 0.001$).

Although the subjects who did not participate were older (66.70 ± 10.93 vs. 62.80 ± 11.70 ; $P < 0.007$), no significant

Table 2 Biochemical and inflammatory markers, beta-cell function and insulin sensitivity parameters in 199 subjects without diabetes during hospitalization

	During hospitalization		Three months after discharge		Difference between hospitalization and 3 months after discharge (P)					
	HbA1c > 5.9% n = 68	SH n = 27	Normal n = 93	P	HbA1c > 5.9% n = 68	SH n = 27	Normal n = 93	P	HbA1c > 5.9% SH	Normal
Total Cholesterol (mM)	4.38 ± 1.03	4.34 ± 1.17	4.11 ± 1.01	0.328	—	—	—	—	—	—
HDL Cholesterol (mM)	1.00 ± 0.26	1.01 ± 0.31	1.05 ± 0.29	0.608	—	—	—	—	—	—
Triglyceride (mM)	2.0 ± 0.9	1.9 ± 1.1	1.6 ± 0.6	0.04 ^a	—	—	—	—	—	—
FFA (mM)	0.6 ± 0.4	0.5 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.006 ^a	—	—	—	—	—	—
IL-6 (pg/mL)	14.2 ± 14.8	31.7 ± 67.9	11.9 ± 15.7	0.03 ^{b*}	4.3 ± 4.4	5.6 ± 5.4	5.9 ± 11.1	0.92	< 0.0001	< 0.0001
hs-CRP (mg/L)	0.02 ± 0.03	0.03 ± 0.04	0.01 ± 0.02	0.02 ^b	0.005 ± 0.008	0.003 ± 0.004	0.005 ± 0.01	0.28	< 0.0001	< 0.0001
Insulin (pM)	74.2 ± 121.6	47.2 ± 35.6	42.3 ± 29.0	0.02 ^{c*}	60.4 ± 37.4	52.0 ± 32.2	47.2 ± 39.6	0.005 ^{c*}	0.16	0.56
C-Peptide (nM)	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.7	1.5 ± 0.9	0.41	1.4 ± 0.8	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.02 ^{c*}	< 0.001	0.008
HOMA-IR	3.4 ± 6.5	1.8 ± 1.9	1.5 ± 1.1	0.20	2.4 ± 1.8	1.9 ± 1.2	1.6 ± 1.4	0.05 ^a	0.30	0.75
CP/I (pmol/mmol)	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.05 [*]	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.25	< 0.001	0.03
IGI	—	—	—	—	7.2 ± 7.5	11.4 ± 11.5	12.0 ± 11.8	0.02 ^{d*}	—	—
Matsuda index	—	—	—	—	4.8 ± 2.9	5.9 ± 3.5	7.1 ± 4.7	0.05 ^d	—	—

HbA1c > 5.9, HbA1c level > 5.9%; SH, stress hyperglycaemia; FFA, free fatty acids; IL-6, interleukin 6; hs-CRP, high sensitivity C reactive protein; HOMA-IR, homeostatic model assessment – insulin resistance; CP/I, C-peptide/insulin; IGI, insulinogenic index.

Data are mean ± SD. Adjusted for age, sex and body mass index.

* Non significant after age, sex and body mass index adjustment.

Post hoc analysis: ^adifferences between HbA1c > 5.9% and SH groups vs. normal group; ^bdifferences between HbA1c > 5.9% and normal groups vs. SH group; ^cdifferences between SH and normal groups vs. HbA1c > 5.9% group; ^ddifferences between HbA1c > 5.9% group vs. normal group.

Table 3 Risk of diabetes 3 months after discharge based on glucometabolic situation during hospitalization (model 1). Risk of diabetes 3 months after discharge based on FPG and HbA1c levels determined at admission (model 2)

	OR	95% CI	P
Model 1			
Normal (RC)	1		
SH	1.80	0.50–7.10	0.38
HbA1c > 5.9%	5.90	2.40–14.80	< 0.0001
Model 2			
FPG	1.02	1.00–1.03	0.049
HbA1c	5.90	2.60–13.20	< 0.0001

CI, confidence interval; RC, reference criteria; SH, stress hyperglycaemia; HbA1c > 5.9%, HbA1c level > 5.9%; FPG, fasting plasma glucose.

Adjusted by age, sex and body mass index.

differences were found between those who underwent OGTT and those who did not in sex, HbA1c and distribution of the glucometabolic classification groups during hospitalization (data not shown).

Discussion

The main findings of this study were that SH in patients with CAD was not associated with an increased risk of diabetes 3 months after discharge and that the systematic measurement of the HbA1c level during admission was useful to detect AGR. Additionally, we reported a high prevalence of AGR in subjects with CAD.

The development of stress hyperglycaemia is caused by a highly complex interplay of counter-regulatory hormones such as catecholamines, growth hormone, cortisol and cytokines [6], as well as an increase in the FFA levels [21]. The consequence of this interplay is an increase in plasma glucose levels. Although counter-regulatory and hyperglycaemic stress mechanisms are well known, the identification of stress hyperglycaemia and its applicability to the clinical management are not sufficiently well established. The diagnosis requires awareness of the glucometabolic state prior to admission and once the stressful situation is finished. We tried to tackle those issues with the measure of HbA1c during admission and with the performance of an OGTT 3 months after discharge, respectively. In the present study, 10.2% of the subjects were characterized as having stress hyperglycaemia. These subjects had higher levels of IL-6, hs-CRP and FFA, and a greater proportion of them required an ICU stay and had been treated with antidepressant therapy before hospitalization. It is of note that IL-6, hs-CRP, C-peptide and the PC/I ratio decreased in all the groups 3 months after discharge, suggesting a relationship between systemic inflammatory markers, beta-cell insulin secretion and hepatic clearance of insulin.

Strong evidence shows that normal glucose regulation is less common than abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease [2]. In the present study, just 183 (39.4%) of the 440 subjects included had normal glucose regulation during admission, and just 48 (24.4%) of 199 subjects who underwent a standardized OGTT 3 months after discharge without a previous diagnosis of diabetes had a normal glucose metabolism.

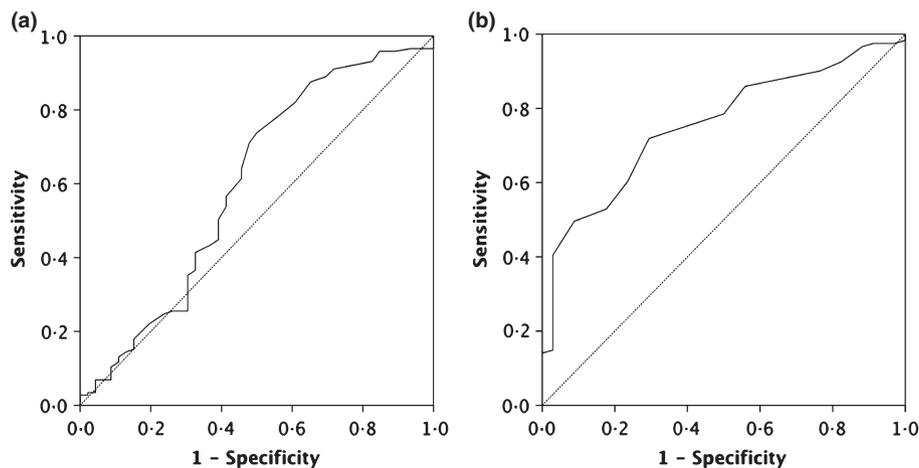


Figure 1 Area under the ROC curve of fasting plasma glucose and HbA1c levels measured during admission to detect any abnormality in glucose metabolism. (a) Area under the ROC curve of fasting plasma glucose (mM) measured during admission. (b) Area under the ROC curve of HbA1c (%) measured during admission

Recently, Saley *et al.* [22] have assessed the associations between impaired glucose tolerance and postchallenge diabetes with the presence and extent of angiographically characterized coronary atherosclerosis in subjects admitted to undergo a PCI. They found that AGR was strongly and independently associated with angiographically characterized coronary atherosclerosis. We observed that the severity of coronary lesions increased in subjects with known diabetes, although it was not independent of smoking habit or lipid lowering treatment.

However, the characterization of the glucometabolic state during hospitalization is not easy. Increasing evidence suggests that the use of fasting glucose measurements alone will miss a substantial proportion of patients with diabetes after an acute myocardial infarction [2]. The systematic OGTT recommended by some authors is problematic (e.g. cost, time-consuming protocol) [9,23]. Moreover, some studies report a high percentage of subjects who are misclassified according to their glycemic status if the OGTT is performed during admission. This is probably related to stress hyperglycaemia [12]. The determination of the HbA1c level was recently recommended as a diagnostic tool for diabetes, using a cut-off point of 6.5% [10], although no consensus yet exists about the usefulness of the HbA1c measurement during a hospital stay [4,6,11]. In the present study, low or normal HbA1c levels (< 5.9%) during admission predicted the absence of a diagnosis of diabetes 3 months after discharge, although higher HbA1c levels (> 5.9%) were not reliable predictors of diabetes. To achieve a PPV of 75% (95% specificity), the HbA1c cut-off point needs to be 6.5%. The low PPV is probably related to the coexistence during hospitalization of other situations that induce hyperglycaemia. Wallander *et al.* [19], in a study involving 168 consecutive patients with acute myocardial infarction who underwent an OGTT before discharge, reported an association between hyperglycaemia during the hospital stay and a reduction of insulin beta-cell secretion, calculated by the IGI. Tenerz *et al.* [24], in 145 subjects with acute myocardial infarction, found no differences in insulin resistance between admission and 3 months after discharge. In the present study, no changes were observed in insulin resistance between the values obtained during hospitalization and after discharge in the three classification groups, although at 3 months the HbA1c > 5.9% and the stress hyperglycaemia groups had greater insulin resistance levels than the normal group. On the other hand, IGI at 3 months was significantly lower in the HbA1c > 5.9% group compared with the stress hyperglycaemia and the normal groups. This suggests, as Wallander *et al.* reported [19], that insulin secretion disturbance in this group is not related to stress but to stable disturbances of glucose regulation preceding hospital admission.

Plasma glucose and HbA1c measurements during admission predict the glucometabolic status as defined by the result of

an OGTT performed in-hospital or after discharge [3,23]. However, no strong evidence has been found for the predictive ability of a random glucose and/or HbA1c determination during admission to detect abnormal glucose metabolism after discharge, and its low predictive value has already been reported [11]. The present study, however, showed that HbA1c had a good negative predictor ability to detect glucose abnormalities at 3 months, as was reported previously [12,25]. Furthermore, we found that the risk of diabetes in subjects with stress hyperglycaemia was no higher than in the normal group.

An early detection of diabetes and AGR could allow the implementation of prevention strategies in affected patients, such as lifestyle and pharmacological interventions, which can help prevent type 2 diabetes [26]. However, studies designed to evaluate outcomes in patients with hyperglycaemia during admission who received an intensive hypoglycaemic treatment had controversial results [27].

Study limitations

The subjects evaluated were admitted to a cardiology ward with coronary artery disease, although they had different stressful situations (subjects after an ICU stay or subjects who underwent an elective PCI). This increases the study variability and the risk of a type 2 error. The subjects who did not participate were older, and the actual prevalence of glucose abnormalities may well be greater. A larger sample size may show significant differences in diabetes incidence between the stress hyperglycaemia group and the other groups.

In summary, this study identified subjects on the cardiology ward with stress hyperglycaemia using the systematic measurement of FPG, HbA1c, systemic inflammatory markers such as IL-6 and hs-CRP, and an OGTT performed 3 months after discharge. An increased risk of diabetes 3 months after discharge was not found in subjects with stress hyperglycaemia. We reported a high prevalence of AGR in subjects with coronary artery disease as well as highlight the usefulness of the HbA1c measurement during admission to detect AGR.

Acknowledgements

The authors are grateful to the medical staff and nurses of the cardiology ward of the Carlos Haya University Hospital.

Source of funding

N Colomo belongs to the Río Hortega clinical research program of the Instituto de Salud Carlos III. G Rojo-Martínez has the Nicolas Monarde research contract, supported by the Consejería de Salud of the Junta de Andalucía.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Address

Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitario Carlos Haya, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga (IBIMA), Plaza del Hospital Civil, 29009, Málaga, Spain (N. Colomo, F. Linares, E. Rubio-Martín, M. J. Moreno, G. Rojo-Martínez, S. Valdés, M. S. Ruiz de Adana, G. Olveira, F. Soriguer); CIBERDEM (CB07/08/0019) of the Instituto de Salud Carlos III, C/Bonanova 69, 6th floor, 08017 Barcelona, Spain (N. Colomo, F. Linares, E. Rubio-Martín, G. Rojo-Martínez, S. Valdés, M. S. Ruiz de Adana, G. Olveira, F. Soriguer); Cardiology Department, Hospital Universitario Carlos Haya, Avenida de Carlos Haya, 29010 Málaga, Spain (M. de Mora, A. M. García, A. M. González).

Correspondence to: Natalia Colomo, Plaza del Hospital Civil, Málaga 29009, Spain. Tel.: +34 951290343; fax: +34 952286704; e-mail: nataliacolomo@gmail.com

Received 10 April 2013; accepted 24 July 2013

References

- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:978–82.
- Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M *et al.* The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;**25**:1880–90.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic L, Rydén L *et al.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;**359**:2140–4.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;**355**:773–8.
- Sanjuán R, Núñez J, Blasco ML, Miñana G, Martínez-Maicas H, Carbonell N *et al.* Prognostic implications of stress hyperglycemia in acute ST elevation myocardial infarction. Prospective observational study. *Rev Esp Cardiol* 2011;**64**:201–7.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;**373**:1798–807.
- Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2007;**129**:352–5.
- National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States [article on line], 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm>. Accessed on 8 April 2013.
- Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E *et al.* Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;**93**:72–7.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;**32**:1327–34.
- Wexler DJ, Nathan DM, Grant RW, Regan S, Van Leuvan AL, Cagliero E. Prevalence of elevated hemoglobin A1c among patients admitted to the hospital without a diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**:4238–44.
- Knudsen EC, Seljeflot I, Abdelnoor M, Eritsland J, Mangschau A, Arnesen H *et al.* Abnormal glucose regulation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction—a cohort study on 224 patients. *Cardiovasc Diabetol* 2009;**8**:6.
- Bassand JPH, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KAA *et al.* Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2007;**60**:1e–80e.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;**40**:373–83.
- Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997;**42**:17–41.
- 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.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;**28**:412–19.
- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;**22**:1462–70.
- Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Ohrvik J *et al.* Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia* 2007;**48**:2229–35.
- Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz JK, Altman DG. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest* 2010;**40**:35–53.
- Esposito K, Marfella R, Giugliano D. Stress hyperglycemia, inflammation, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2003;**26**:1650–1.
- Saely CH, Drexel H, Sourij H, Aczel S, Jahnle H, Zweifer R *et al.* Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study. *Atherosclerosis* 2008;**199**:317–22.
- Okosieme OE, Peter R, Usman M, Bolusani H, Suruliram P, George L *et al.* Can admission and fasting glucose reliably identify undiagnosed diabetes in patients with acute coronary syndrome? *Diabetes Care* 2008;**31**:1955–9.
- Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Rydén L *et al.* Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**:2770–6.
- Tekumit H, Cenal AR, Polat A, Uzun K, Tataroglu C, Akinci E. Diagnostic value of hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels in coronary artery bypass grafting patients with undiagnosed diabetes mellitus. *Ann Thorac Surg* 2010;**89**:1482–7.
- Knowler WC, Narayan KM, Hanson RL, Nelson RG, Bennett PH, Tuomilehto J *et al.* Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1995;**44**:483–8.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;**360**:1283–97.