



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**Alteraciones del Metabolismo
Hidrocarbonado en Pacientes con Infarto
Agudo de Miocardio. Valor Pronóstico de la
Hemoglobina Glicosilada y Papel en la
Predicción del Desarrollo de Alteraciones
de la Regulación de la Glucosa**

D. José Higinio de Gea García

2014

UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Memoria presentada para aspirar al grado de Doctor en Medicina

Fdo: José Higinio de Gea García

VºBº Director de la Tesis

Fdo: José Galcerá Tomas
Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del HCUVA
Profesor asociado del departamento
de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de Murcia

A mis padres y hermanos

A mis amigos

A mis compañeros

A tí

AGRADECIMIENTOS

El proceso de realización de una tesis no es una tarea fácil y solo llevable en parte gracias a la ayuda de todas las personas que te rodean. Por eso no puedo olvidar dedicar unas palabras a todos y cada uno de los que en cierta medida, profesional o personal, han contribuido a ello.

En primer lugar me gustaría agradecer a mi director de tesis, José Galcerá. A él no sólo debo agradecer la dirección de esta tesis sino también el haber despertado en mí el interés por la investigación y transmitirme su pasión. Es un gran amigo y trabajador incansable, que gracias a sus ánimos he podido levantarme en los momentos de debilidad. Gracias por tu tiempo, paciencia, apoyo, tus enseñanzas, por todo ello mi más sincero agradecimiento.

Gran parte de este trabajo no podría haber sido posible sin la ayuda del personal del laboratorio de HCUVA y de forma muy especial por Lina Benali. Gracias por tu esfuerzo y tu dedicación.

También quiero agradecer el apoyo que me ha brindado mi familia. Gracias a mis padres y hermanos por entenderme, por sus consejos y por el tiempo que les he robado.

Gracias a mis amigos por escucharme, por animarme cuando las fuerzas flaqueaban, por las largas conversaciones y por todos los consejos.

No quiero olvidar en esta dedicatoria a Antonio Melgarejo y Miguel Fernández. Muchas gracias por el tiempo que habéis dedicado en la lectura minuciosa para la corrección y mejora de esta tesis.

En último lugar quisiera agradecer a todos mis compañeros de la UCI por toda la ayuda prestada. En especial a aquellos que colaboraron en la recogida de datos y permitieron que con su esfuerzo este trabajo haya salido hacia delante.

Gracias a todos aquellos que comparten mi vida y que en alguna manera me han ayudado a realizar este trabajo. Y a todos aquellos que haya podido olvidar, les pido perdón, y les doy también las gracias.

José H. de Gea

ABREVIATURAS

ABC	Área bajo la curva
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Estudio de acción en Diabetes y enfermedad Vascular
AGA	Alteración de la glucosa en ayunas
AV	Aurículo-Ventricular
CK-MB	Fracción MB de la Creatincinasa
CPK	Creatinfosfoquinasa
EASD	Asociación Europea para el estudio de la Diabetes
EC	Enfermedad coronaria o Cardiopatía isquémica
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EDEG	European Diabetes Epidemiology Group
EEUU	Estados Unidos
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DECODE	Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe
DLP	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
FC	Frecuencia cardiaca
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GPA	Glucosa plasmática en ayunas
HbA1c	Hemoglobina glicosilada A1c
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
ICP	Intervencionismo coronario percutáneo
IDF	International Diabetes Federation
IECA	Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
IFCC	Federación Internacional de Química Clínica
ITG	Intolerancia a la glucosa
LADA	Latent autoimmune diabetes in adults
LDL	Lipoproteína de baja densidad

Lp A	Lipoproteína A
MHC	Metabolismo Hidrocarbonado
NDDG	National Diabetes Data Group
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NGSP	Programa Nacional de Estandarización de la Glucohemoglobina
NIDDK	National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C Reactiva
RIC	Rango intercuartílico
ROC	Receiving Operator Curves
TAS	Tensión arterial sistólica
TAD	Tensión arterial diastólica
Tn T	Troponina T
SCA	Síndrome coronario agudo
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DIABETES MELLITUS	3
1.1.1. Definición de Diabetes Mellitus.	4
1.1.2. Clasificación y etiopatogenia de la Diabetes Mellitus	5
1.1.2.1. Diabetes Mellitus tipo 1	7
1.1.2.2. Diabetes Mellitus tipo 2	8
1.1.2.3. Defectos genéticos.....	9
1.1.3. Epidemiología de la Diabetes Mellitus	10
1.1.3.1. Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 1.	11
1.1.3.2. Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 2.	12
1.1.3.3. Prevalencia de la Diabetes Mellitus en España	13
1.1.4. Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus y Estados prediabéticos	17
1.1.4.1. Criterios diagnósticos clásicos	17
1.1.4.1.1. Categorías con incremento del riesgo de Diabetes Mellitus: Estados prediabéticos.....	19
1.1.4.2. Criterios diagnósticos actuales.....	20
1.1.5. Importancia de la detección precoz de la Diabetes Mellitus	21
1.2. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y DIABETES MELLITUS	23
1.2.1. Enfermedad coronaria y Diabetes Mellitus: Epidemiología, incidencia y pronóstico.....	23
1.2.2. Prevalencia de la Diabetes Mellitus y Estados prediabéticos en el Infarto Agudo de Miocardio.....	27
1.2.3. Influencia pronóstica de la Diabetes Mellitus en el Infarto Agudo de Miocardio ..	30
1.2.3.1. Estado prediabético como factor pronóstico	36
1.2.4. Valor pronóstico de la glucemia al ingreso en el Infarto Agudo Miocardio	37
1.3. HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y SU POSIBLE PAPEL EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	39
1.3.1. Historia de la Hemoglobina glicosilada.....	39
1.3.2. Formación de la hemoglobina glicosilada.....	40

1.3.3. Factores que modifican la medición de los valores de HbA1c.....	40
1.3.4. HbA1c en relación con las complicaciones crónicas.....	41
1.3.5. Estandarización de las concentraciones.....	44
1.3.6. Hemoglobina glicosilada como prueba diagnóstica	45
1.3.7. Hemoglobina glicosilada como medio de control de la Diabetes Mellitus.....	47
1.3.8. Valor pronóstico de la HbA1c al ingreso en el Infarto Agudo de Miocardio.....	48
1.4. DETECCIÓN PRECOZ DE LA DIABETES MELLITUS NO CONOCIDA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS	49
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	57
3.1. Población de Estudio.....	59
3.2. Criterios diagnósticos de IAM	59
3.3. Recogida de datos.....	59
3.4. Seguimiento de la población del estudio	60
3.4. Clasificación y definición de la población estudiada	62
3.5. Determinación de la Hemoglobina glicosilada.....	65
3.5.1. Principios del procedimiento de medida.....	65
3.6. Análisis estadístico.....	66
4. RESULTADOS.....	69
4.1. Caracterización de los pacientes en cuanto a la presencia de Diabetes Mellitus durante la hospitalización.....	71
4.2. Características de la población global.....	72
4.3. Características de los pacientes con Diabetes Mellitus previamente conocida, Diabetes Mellitus de novo y sin Diabetes Mellitus	75
4.4. Seguimiento convencional a largo plazo de la población dada de alta sin diagnóstico de Diabetes Mellitus previamente conocida o diagnosticada de novo..	80
4.4.1. Variables asociadas a la aparición de Diabetes Mellitus a largo plazo	84
4.5. Valor pronóstico de la HbA1c tras un Infarto Agudo de Miocardio.....	85

4.5.1. Curvas de supervivencia de la HbA1c al ingreso según alteración del Metabolismo Hidrocarbonado	85
4.5.2. Variables asociadas a la mortalidad a corto y largo plazo para los pacientes con Diabetes Mellitus previamente conocida, Diabetes Mellitus de novo y sin Diabetes Mellitus	87
4.6. Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado al año del Infarto Agudo de Miocardio: Papel de HbA1c.....	89
4.6.1. Características de la población evaluada.....	91
4.6.2. Características y estado del Metabolismo Hidrocarbonado de la población evaluada.....	92
4.6.3. Curvas ROC de la HbA1 y glucemia al ingreso para las alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado	95
4.6.4. Variables asociadas a la aparición de Diabetes Mellitus al año del Infarto Agudo de Miocardio.....	97
5. DISCUSIÓN.....	99
5.1. Características de la población e incidencia de Diabetes Mellitus previamente conocida	101
5.2. Papel de la Hemoglobina glicosilada en la identificación de la Diabetes de Novo	103
5.3. Valor pronóstico de la Hemoglobina glicosilada en el Infarto Agudo de Miocardio	105
5.4. Valor de la Hemoglobina glicosilada en la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus	106
6. LIMITACIONES.....	111
7. CONCLUSIONES.....	115
8. BIBLIOGRAFÍA.....	119
ANEXO I.....	149
ANEXO II	155

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad coronaria o Cardiopatía isquémica (EC) y la diabetes mellitus (DM), en especial la tipo 2, constituyen por separado dos de las enfermedades consideradas epidémicas en la sociedad occidental y que, además, guardan una estrecha relación en multitud de aspectos. Así, la DM produce alteraciones vasculares sistémicas que afectan a la circulación coronaria por lo que es frecuente que contribuya al desarrollo de EC. Adicionalmente, los pacientes con EC, incluidos aquellos con infarto agudo de miocardio (IAM) en los que coexiste DM, presentan un peor pronóstico.

Por otro lado, la afectación vascular y el deterioro visceral consiguiente asociado a la DM tipo 2 tiene un curso crónico progresivo aunque susceptible de modificarse favorablemente con un tratamiento adecuado. Desafortunadamente, el tratamiento precoz de la DM no es siempre posible puesto que con la excepción del diagnóstico casual, suele ser la aparición de sus manifestaciones, frecuentemente cardiovasculares, las que alertan de su posible existencia y por lo tanto la actuación sobre sus consecuencias son limitadas por el daño vascular y visceral ya producido. En cualquier caso, en presencia de un evento cardiovascular, la existencia de una DM subyacente debiera ser tomada en cuenta y por lo tanto, no perder la oportunidad de establecer su diagnóstico y el consiguiente inicio de tratamiento.

En la presente introducción nos proponemos revisar de manera somera la situación actual de la relevancia que la DM tiene en la EC para tratar de justificar el porqué de los objetivos e hipótesis del presente estudio.

1.1. DIABETES MELLITUS

La DM es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia secundaria a un defecto en la secreción o acción de la insulina, o de ambas. El impacto de la DM en la salud y sus consecuencias socio-económicas puede entenderse fácilmente con la previsión, de acuerdo con los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de que esta enfermedad afectará a 300 millones de personas hacia el año 2025¹.

1.1.1. Definición de Diabetes Mellitus

En sus orígenes, el término DM fue puramente descriptivo, bajo el que se agrupaba un conjunto de síntomas (poliuria, polidipsia y pérdida de peso), con un curso previsiblemente catastrófico. La palabra “diabetes” procede del griego “diabétes” que a su vez deriva de *dia-* (“a través de”) y *báino* (“pasar”). En patología este término empezó a usarse en el siglo I d. de C. por Areteo de Capadocia en el sentido etimológico de “tránsito o paso” para referirse a la excesiva eliminación de orina que, a su vez, fue el primer signo conocido de la enfermedad. La aposición de “mellitus” para conformar el término actual fue acuñada por el médico inglés Thomas Willis en 1674, en alusión al “color amarillento de la orina como miel disuelta en una gran proporción de agua...” y “... más o menos dulce al paladar”.

En la actualidad la DM se define como un conjunto de enfermedades metabólicas, caracterizado por la aparición de hiperglucemia resultado del defecto de la secreción de la insulina, de la resistencia a su acción o de la existencia de ambas condiciones. La hiperglucemia de la DM conduce a largo plazo a la lesión, consiguiente disfunción y fallo de diferentes órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos².

Varios procesos patológicos están involucrados en el desarrollo de la DM, fundamentalmente la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, con el consecuente déficit de insulina y otras anormalidades que provocan resistencia de las células de los tejidos a la acción de esta. La etiopatogenia de la DM es multifactorial y poligénica, resultado de complejas interacciones entre múltiples factores genéticos y ambientales. El déficit absoluto o relativo de insulina en los órganos diana es la base de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las proteínas que tiene lugar en la DM. La deficiencia en la secreción de la insulina y los defectos de su acción frecuentemente coexisten en el mismo paciente sin que este claramente establecido que anormalidad por separado sea la primera causa de hiperglucemia².

La expresión sindrómica de la DM la constituye principalmente la poliuria, polidipsia y a veces, polifagia y pérdida de peso. La disminución del crecimiento y la

susceptibilidad a la infección puede acompañar también a la hiperglucemia crónica. Las complicaciones agudas de la DM no controlada son la cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar no-cetósico².

En el curso evolutivo de la DM aparecen una serie de complicaciones que incluyen retinopatía con potencial pérdida de visión, nefropatía que puede progresar a fallo renal, neuropatía periférica con riesgo de úlceras y amputaciones y finalmente disautonomía que puede causar tanto síntomas gastrointestinales, como genitourinarios, cardiovasculares y/o disfunción sexual. Los pacientes con DM tienen un incremento de incidencia de arteriosclerosis cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial y anomalías lipoproteicas.

Conocer la epidemiología de la DM es sumamente importante 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. Se ha considerado a la DM como la epidemia del siglo XXI, a expensas principalmente de la DM tipo 2.

1.1.2. Clasificación y etiopatogenia de la Diabetes Mellitus

La DM puede ser clasificada en dos categorías etiopatogénicas fundamentales: *Diabetes mellitus tipo 1* y *Diabetes mellitus tipo 2*. La *DM tipo 1* representa el 5 - 10% de la población con DM y está originada por un déficit absoluto en la producción de insulina. La *DM tipo 2* es la más prevalente, alrededor del 90-95% de los casos de DM en Europa, Estados Unidos (EEUU) y Canadá. Su origen se debe a una resistencia a la insulina y/o un déficit relativo de insulina en mayor o menor grado. Entre el resto de grupos de la DM destaca el debido a los defectos genéticos, y entre ellos, el conocido como diabetes tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*).

La clasificación etiológica de la DM es compleja (Tabla 1.1). La asignación a un grupo de DM, a veces, depende del momento en que se realizó el diagnóstico y algunos pacientes no son fácilmente clasificables en un grupo u otro. No obstante cabe decir que es menos importante etiquetar el tipo de DM que comprender perfectamente los mecanismos etiopatogénicos de la hiperglucemia para conseguir un mejor tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Tabla 1.1: Clasificación etiopatológica de la Diabetes Mellitus

DIABETES TIPO 1

- Diabetes autoinmune (diabetes tipo 1A)
- Diabetes tipo 1 idiopática (diabetes tipo 1B)
- Diabetes tipo 1 de inicio adulto (LADA)

DIABETES TIPO 2

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

Defectos genéticos de las célula beta

- Alteración del cromosoma 20, HNF-4-alfa (MODY 1)
- Alteración del cromosoma 7, gen de la glucoquinasa (MODY 2)
- Alteración del cromosoma 12, HNF-1 (MODY 3)
- Alteración del cromosoma 13, factor-1 promotor de insulina (MODY 4)
- Alteración del cromosoma 17, HNF-1-beta (MODY 5)
- Alteración del cromosoma 2, (MODY 6)
- Defectos genéticos en el DNA mitocondrial
- Otros

Defectos genéticos en la acción de la insulina

Enfermedades del páncreas exocrino: Fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatitis crónica, Diabetes con fibrocálculos pancreáticos, otras.

Endocrinopatías: Acromegalia, Aldosteronoma, Enfermedad de Cushing, Feocromocitoma, Glucagonoma, Hipertiroidismo y Somatostatina.

Drogas que inducen diabetes: Pentamidina, Acido nicotínico e Interferón.

Infecciones virales: Virus de la hepatitis C, Virus Coxsackie B, Virus de la rubéola, Adenovirus, Citomegalovirus y Virus de la parotiditis.

Formas poco comunes de diabetes mediada por inmunidad: Síndrome de Stiff-Person y Anticuerpos anti-receptor de insulina

Otros síndromes genéticos asociados con la diabetes: Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner, Síndrome de Wolfram y otros.

DIABETES GESTACIONAL

Por su mayor importancia e incidencia hacemos una referencia más detallada en el texto a la DM tipo 1 y tipo 2.

1.1.2.1. Diabetes Mellitus tipo 1

- **Diabetes tipo 1A.** Comprende entre el 5 y el 10% del total de población con DM y fue conocida anteriormente como diabetes dependiente de insulina, diabetes tipo 1 y diabetes de comienzo infantil o juvenil. Se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas que da lugar a un déficit absoluto de insulina.

La destrucción de las citadas células beta suele deberse a un mecanismo autoinmune. En estos casos, los marcadores de destrucción son positivos y encontramos así anticuerpos contra las células de islote (ICA) y otros autoanticuerpos como anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), anticuerpos anti-insulina (anti-IDA) y anticuerpos anti-tirosina fosfatasa (IA-2 y IA-2 beta). La DM tipo 1 se presenta asociada al haplotipo HLA-DR/DQ.

La velocidad de destrucción de las células beta es muy variable y suele ser mucho más rápida en niños que en adultos. Algunos pacientes, sobre todo jóvenes, presentan cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad. Otros tienen moderada elevación de la glucemia y en determinadas circunstancias (como ocurre en una infección o en una situación de estrés) pueden desarrollar un cuadro de cetoacidosis. En este estadio, la secreción de insulina es escasa o nula y ello se manifiesta por la concentración plasmática de péptido C, que será baja o indetectable, y con escasa o nula respuesta al estímulo de glucagón. Este tipo de DM se suele dar en niños y adolescentes, pero puede aparecer a cualquier edad, incluso en las últimas décadas de la vida.

La destrucción autoinmune de las células beta del páncreas guarda relación con múltiples predisposiciones genéticas y, a su vez, interacciona con diferentes factores ambientales que en la actualidad están pobremente definidos.

Los pacientes con DM 1 necesitan imprescindiblemente tratamiento con insulina y desarrollaran una cetoacidosis si no se les administra. Las personas diagnosticadas de DM 1 tienen con frecuencia otras enfermedades autoinmunes

como la enfermedad de Addison, enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celiaca, vitíligo, anemia perniciosa u otras.

- **Diabetes tipo 1B o idiopática.** Algunos pacientes con diabetes tipo 1 no presentan evidencia de autoinmunidad y no tienen otra causa conocida de la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos y por ello se les incluye dentro de esta entidad. Sólo una minoría de los pacientes pertenece a esta categoría y suelen tener antepasados de origen africano o asiático. Dichos pacientes pueden tener una insulinopenia o sufrir episodios de cetoacidosis con grados variados de déficit de insulina entre ellos. Esta forma de DM tiene un fuerte componente hereditario y no está asociada al sistema HLA. Tiene menor prevalencia que la DM tipo 1A respecto de las complicaciones microvasculares, macrovasculares y neuropáticas.

- **Diabetes tipo 1 o de inicio adulto.** Desde que se ha podido medir la autoinmunidad mediante la determinación de ICA, GAD, IA-2, etc., en algunos adultos diagnosticados de DM tipo 2 existe uno o varios de estos anticuerpos y probablemente presentan una DM tipo 1. Este hecho ocurre aproximadamente entre el 7,5 y el 10% de los pacientes con DM catalogados como tipo 2. Para referirse a este grupo de pacientes se ha utilizado la denominación de *latent autoimmune diabetes in adults* o diabetes tipo LADA. Estos pacientes suelen tener un índice de masa corporal (IMC) bajo con secreción endógena de insulina disminuida (determinación por la medición de péptido C tras estímulo con glucagón) y suelen responder mal al tratamiento con dieta y antidiabéticos orales.

1.1.2.2. Diabetes Mellitus tipo 2

La DM tipo 2 comprende entre el 90 y el 95% de todos los pacientes con DM. Este tipo fue inicialmente denominado *diabetes no dependiente de la insulina, diabetes tipo 2 o diabetes del adulto*. En la DM tipo 2, los pacientes presentan resistencia a la insulina y tienen déficit relativo de esta en mayor o menor grado. Probablemente hayan diferentes causas que originen este tipo de DM ya que la etiología específica todavía no se conoce bien. La función de las células beta suele ser normal y los niveles plasmáticos de insulina probablemente sean normales o

elevados, si bien la secreción de insulina puede ser insuficiente para compensar la resistencia que presentan estos pacientes a la citada hormona. Los pacientes al principio no suelen necesitar tratamiento con insulina y la pérdida de peso y el ejercicio, junto con los antidiabéticos orales pueden normalizar la glucemia.

Los pacientes con DM tipo 2 presentan frecuentemente obesidad que por sí sola aumenta la resistencia a la insulina. Además, en el caso de los individuos no obesos con DM tipo 2, suele existir un incremento de la grasa corporal de predominio abdominal. En el caso de este tipo de DM, con frecuencia pasan años hasta el diagnóstico, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares. Aunque la DM tipo 2 se asocia a una alta predisposición genética, los factores genéticos que la originan aún no son bien conocidos. La DM tipo 2 aparece con más frecuencia en las personas con hipertensión arterial y dislipemia, así como en mujeres que previamente han tenido una diabetes gestacional, con importantes variaciones en su frecuencia dependiendo del grupo étnico. El riesgo de presentar esta enfermedad se incrementa con la edad, obesidad y el sedentarismo³.

1.1.2.3. Defectos genéticos

El estudio del genoma humano ha permitido descubrir diversas anomalías genéticas que pueden dar lugar a distintos grados de predisposición. De esta forma se han encontrado alteraciones en los genes que pueden afectar al desarrollo pancreático y a la síntesis de la insulina, así como a la resistencia celular a la insulina y a la regulación de la gluconeogénesis.

- **Defectos genéticos de las células beta:** Se han hallado diferentes formas asociadas a defectos monogénicos en la función de las células beta. Son las diabetes conocidas como tipo *MODY* en las que se produce una alteración en la secreción de insulina con mínima o nula afectación en su acción. Presentan un patrón de herencia autosómica dominante. Dichas formas se caracterizan a menudo por un comienzo temprano de la hiperglucemia que suele aparecer antes de los 25 años de edad y representa del 2 al 5% de los pacientes con DM tipo 2.

Se han identificado hasta el momento seis anomalías genéticas diferentes, de las cuales el tipo 3 es el más frecuente y representa aproximadamente un 65% de la diabetes tipo MODY, mientras el tipo 2 representa alrededor del 15% de ellas.

- **Defectos genéticos en la acción de la insulina:** Se trata de una serie de anomalías raras que producen alteración en el receptor de insulina (debido a defectos genéticos o al síndrome de ovario poliquístico) o en la estructura de la propia insulina. Las alteraciones metabólicas que se asocian con mutaciones en el receptor de insulina varían desde el hiperinsulinismo hasta la hiperglucemia moderada y la diabetes severa.

En los pacientes que presentan lipoatrofia y resistencia a la insulina no se ha podido demostrar alteraciones en el receptor de insulina. Se asume que la lesión se encuentra a nivel post-receptor.

1.1.3. Epidemiología de la Diabetes Mellitus

La DM se perfila como una de las grandes epidemias del siglo XIX con un aumento considerable de su prevalencia sobre todo a expensas de la DM tipo 2 aunque también está aumentando la DM tipo 1 y otras formas menos frecuentes. Según la OMS, en el año 2002 existían 3.000 personas con DM por cada 100.000 habitantes, con 190 casos nuevos al año. Las previsiones de la OMS para el año 2025 son de 300 millones de pacientes con DM en todo el mundo¹ así como la *International Diabetes Federation* (IDF) estima que el número de individuos con DM incrementará desde 240 millones en 2007 hasta 592 millones en 2035⁴. Este importante aumento se debe a varios factores, entre otros, al envejecimiento de la población, aumento de obesidad, falta de ejercicio y utilización de nuevos criterios diagnósticos de DM basados en los niveles de glucemia, como los adoptados en 1997 por la *American Diabetes Association*⁵ y posteriormente en 1999 por la OMS⁶, con la reducción del punto de corte de la glucemia en ayunas desde 140 a 126 mg/dl (7,7 a 7 mmol/l).

Los casos nuevos de DM tipo 1 son fáciles de diagnosticar, pero no ocurre lo mismo con la tipo 2, cuyo comienzo suele ser insidioso. De esta forma en muchos casos, los individuos ya afectados permanecen asintomáticos durante años. Además,

la prevalencia de DM no es uniforme y depende de factores étnicos, especialmente de alto riesgo son los indios americanos, nativos de Alaska, hispanoamericanos, afroamericanos, asiático-americanos y población que proviene de las islas del Pacífico.

Además del impacto en la prevalencia de la DM, hay que tener en cuenta la importancia de las consecuencias socio-económicas de sus complicaciones macro y microvasculares, especialmente la ceguera del adulto secundaria a la retinopatía diabética, la insuficiencia renal progresiva y su posible requerimiento de diálisis y/o trasplante renal, isquemia condicionante de amputaciones de miembros inferiores, y el incremento, entre dos a cuatro veces, de muerte por enfermedad cardiovascular.

1.1.3.1. Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 1

La DM tipo 1 aparece muy raramente durante el primer año de vida, a partir del cual la tasa de incidencia aumenta hasta alcanzar el máximo a los 14 años de edad con una distribución bimodal, con un primer pico entre los 4 y 6 años y un segundo pico alrededor de la pubertad entre los 12 y 14 años. Afecta a la mayoría de los grupos raciales, aunque el riesgo es mayor en la población blanca, sugiriendo que los genes podrían determinar, en parte, esta diferencia entre razas. Sin embargo, el grado de variación entre individuos de raza blanca es casi tan grande como el observado entre diferentes etnias por lo que, además de los factores genéticos, la exposición a distintos factores ambientales puede jugar un papel importante.

En España, en estudios realizados en distintas regiones la incidencia de nuevos casos de DM tipo 1 oscila entre 10 y 17 por 100.000 personas-año. En Europa aumenta anualmente la tasa de incidencia de DM tipo 1 entre el 2 y el 5% y en EEUU también parece aumentar en los distintos grupos de edades y razas.

La DM tipo 1 afecta a la mayoría de los grupos raciales, pero el riesgo es mayor en las poblaciones blancas. Aunque los genes podrían determinar, en parte, esta diferencia, lo cierto es que el grado de variación entre individuos de raza blanca es casi tan grande como el observado entre distintas razas. Dicha variación podría ser debida a las diferencias genéticas y/o a la exposición a distintos factores ambientales.

Se ha pensado durante mucho tiempo que la exposición retardada a un virus común podría predisponer a la destrucción de las células beta. Recientemente, tras revisar las infecciones por enterovirus (especialmente Coxsackie B), aún con datos controvertidos, se postula la hipótesis de que una infección viral actuase bien como iniciadora de la autoinmunidad, como promotora de la progresión de la autoinmunidad o mediante ambas acciones. De forma similar, en la actualidad también se piensa que la exposición precoz a las proteínas de la leche de vaca podría desencadenar la autoinmunidad de las células beta y la posterior aparición de DM tipo 1 en personas predispuestas.

1.1.3.2. Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 2

La DM tipo 2 parece estar causada por una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. En la mayoría de los pacientes la susceptibilidad genética podría ser debida a la expresión de múltiples genes, evidenciándose en que el riesgo de presentar este tipo de DM se incrementa considerablemente en los familiares de los pacientes afectados.

La aparición de DM tipo 2 está considerablemente influida por la edad de modo que su prevalencia, conocida o no, en personas mayores de 20 años es del 10,7% mientras que en mayores de 60 años alcanza el 23,1%. En España la prevalencia puede alcanzar el 25% en personas mayores de 70 años⁷.

Se ha observado diferencias significativas en la prevalencia de la DM tipo 2 según la localización geográfica. De esta forma, la prevalencia entre las poblaciones europeas es muy similar a la de la población blanca no hispana de EEUU, lo que puede indicar una semejanza en cuanto a determinantes ambientales y genéticos en ambos lugares.

El riesgo de presentar DM tipo 2 es mayor en las personas obesas que en las no obesas. Además, existen diversos estudios prospectivos que avalan la importancia del mantenimiento de una actividad física regular para disminuir el riesgo de DM, con independencia de cuál sea el peso corporal.

A diferencia de lo que ocurre con la DM tipo 1, los datos conocidos sobre las tasas de incidencia de la DM tipo 2 son escasos, por lo que se recurre a

complementar los datos de incidencia disponibles con datos de prevalencia. En 2007 en EEUU, según la National Diabetes Statistics, los pacientes con DM eran 23,6 millones (7,8% de la población), mientras que la DM no diagnosticada se estimó en 5,7 millones de personas.

1.1.3.3. Prevalencia de la Diabetes Mellitus en España

Se han realizado numerosos estudios para estudiar la prevalencia de la DM en la población europea. El estudio DECODE⁸ que incluyó un total de 13 estudios de nueve países europeos (tres de ellos de España) con un total de 7.680 hombres y mujeres, entre 30 y 89 años, mostró que en la mayoría de los países europeos la prevalencia de la DM y de los estados prediabéticos es moderada o baja (< 10% en personas menores de 60 años y del 10 - 20% en personas de 60 a 80 años) (Figura 1.1).

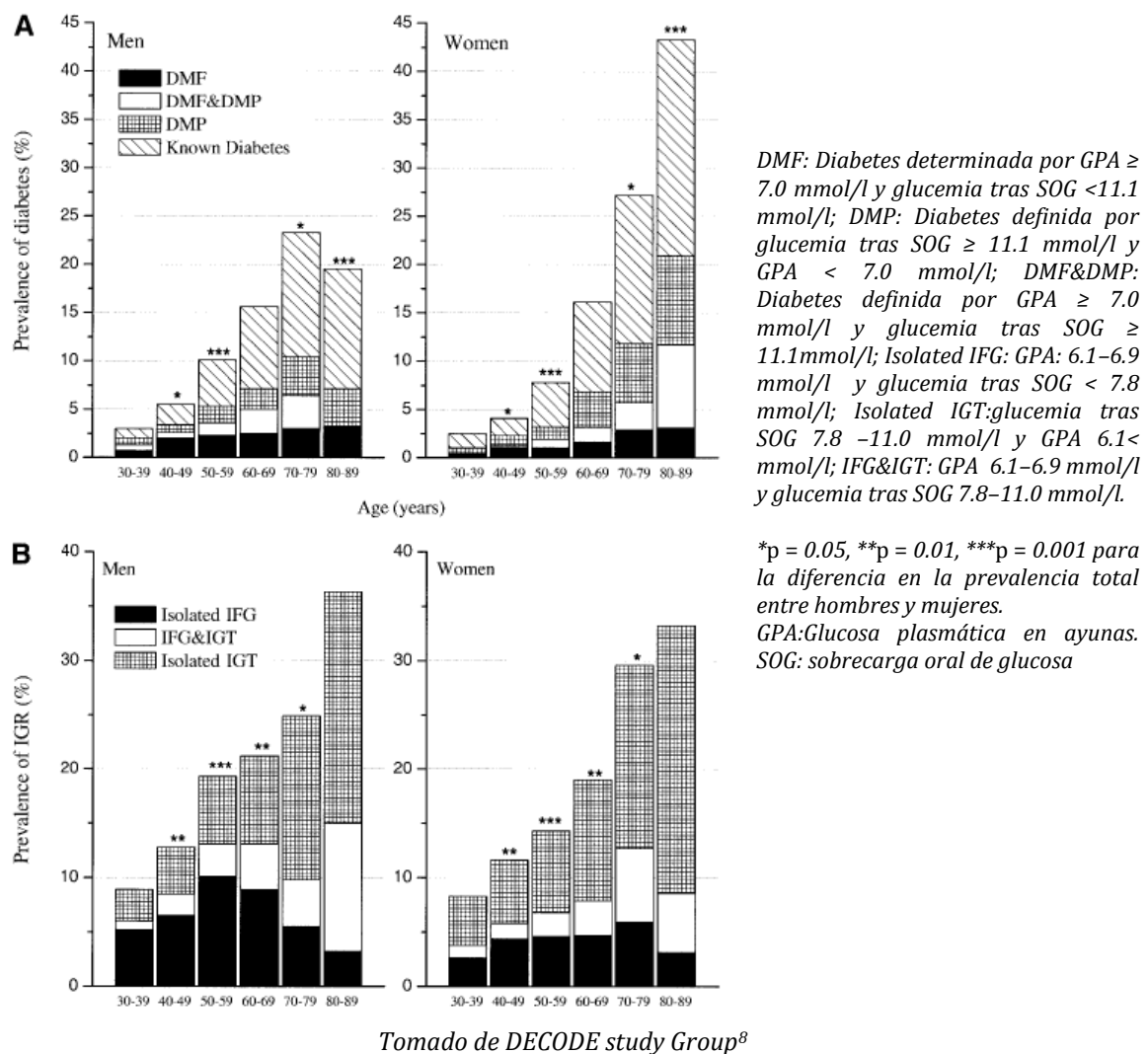
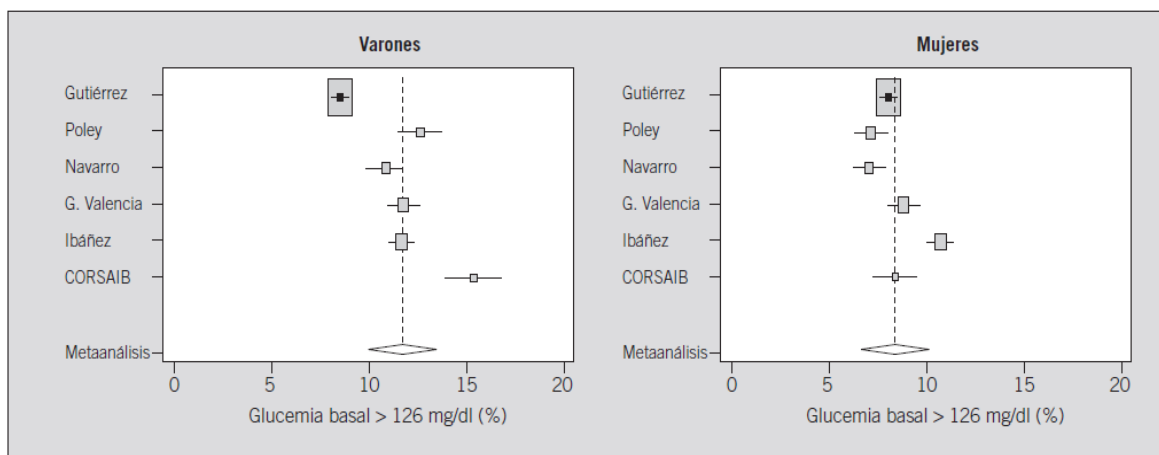


Figura 1.1: Prevalencia de DM (A) y de IG (B) según grupos de edad y sexo

Sin embargo, no ocurre lo mismo en los países de la cuenca mediterránea incluido España. Desde el año 1992 hasta la actualidad se han ido realizando múltiples estudios con el fin de averiguar la prevalencia de la DM en diferentes localidades de España⁹⁻¹⁶. A lo largo de este tiempo se ha podido comprobar como la prevalencia ha ido aumentando desde el 5 - 6% a principios de la década de los noventa, hasta el 12 - 14% en los realizados entre los años 2004 - 2006. El estudio di@bet.es¹⁷ es uno de los estudios nacionales más reciente diseñado para estudiar la prevalencia de la DM y los estados prediabéticos. Se realizó durante los años 2009 y 2010 en unos 5.000 pacientes. Aproximadamente el 30% de las población estudiada tuvo algún trastorno del metabolismo hidrocarbonado o de la glucosa (MHC) y la prevalencia total de la DM ajustada por edad y sexo fue del 13,8%. Y de estos, casi la mitad no conocía que presentaban esta enfermedad (6%). En este estudio también se observó la alta frecuencia de los estados prediabéticos. Así, la alteración de la glucosa en ayunas (AGA) estuvo presente en el 3,4% y la intolerancia a la glucosa (ITG) en el 9,2%. La prevalencia de la DM y estados prediabéticos se incrementó significativamente con la edad y fue mayor en hombres que en mujeres.

También disponemos de datos de prevalencia en España de acuerdo con un reciente metaanálisis de 47 estudios transversales realizados entre 1990 y 2003⁷, que comprendía más de 130.000 personas. La DM afecta al 8% de las mujeres y al 12% de los varones (Figura 1.2), con una relación directa entre prevalencia de DM tipo 2 y edad, alcanzándose tasas próximas al 25% en población mayor a los 70 años.



Tomado de Medrano MJ y cols.⁷

Figura 1.2: Prevalencia de DM en estudios transversales de la población española

En este metaanálisis se pone de manifiesto que los factores de riesgo cardiovascular en la población española son muy frecuentes. Sin embargo, el alto nivel de riesgo cardiovascular se contradice con las bajas tasas de incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica^{18,19}, fenómeno conocido como *paradoja francesa*²⁰, que también ocurre en España y en otros países mediterráneos. Se ha sugerido que podría explicarse por la posible existencia de factores de protección relacionados con la dieta mediterránea, el consumo de vino tinto y de aceite de oliva^{21,22}.

Otro estudio de gran importancia fue el estudio ERICE²³ que analizó distintos estudios transversales realizados entre 1992-2001 en la población española. En la tabla 1.2 se recoge la prevalencia cruda de DM en cada grupo de edad y sexo. En este estudio se observó que en España la DM es más frecuente en varones que en mujeres y aumenta con la edad en ambos sexos. Por otro lado, al estudiar la prevalencia por áreas geográficas observaron que Murcia presenta la mayor prevalencia ajustada (Tabla 1.3).

Tabla 1.2: Prevalencias brutas por edad y sexo de los diferentes factores de riesgo cardiovascular

	Grupos de edad (años)						Sexo	
	< 45		45-64		≥ 65		%	IC del 95%
	%	IC del 95%	%	IC del 95%	%	IC del 95%		
Tabaquismo (n = 19.654)								
Varones	53,7	51,7-55,7	38,6	36,8-40,5	21,3	19,9-22,7	35,9	34,9-36,9
Mujeres	40,4	38,5-42,3	6,5	5,7-7,4	2,5	2,1-3	13	12,4-13,7
Obesidad (n = 19.729)								
Varones	15,9	14,4-17,4	26,5	24,8-28,2	22,5	21,1-23,9	21,9	21-22,8
Mujeres	13,3	12,1-14,7	36,7	35,1-38,4	34,8	33,4-36,1	30,1	29,3-31
Diabetes (n = 16.240)								
Varones	2,3	1,7-3	9,6	8,5-10,8	12,9	11,8-14,1	8,9	8,3-9,5
Mujeres	1,1	0,8-1,6	8,1	7,2-9,1	13,3	12,4-14,3	8,7	8,2-9,3
Hipercolesterolemia (CoT > 250 mg/dl) (n = 15.713)								
Varones	14,1	12,7-15,5	24,3	22,7-25,9	18,7	17,4-20	19,2	18,3-20
Mujeres	6,1	5,2-7	24,6	23,2-26,1	26	24,8-27,3	20,7	19,9-21,5
Hipercolesterolemia (CoT > 200 mg/dl) (n = 15.713)								
Varones	45,1	43,1-47,1	59,8	57,9-61,6	43,7	42-45,3	49,2	48,1-50,2
Mujeres	32,9	31,1-34,7	59,6	57,9-61,3	48,1	46,7-49,5	48	47-48,9
Hipertensión (n = 19.729)								
Varones	22,5	20,8-24,2	49	47-50,8	66,4	64,9-68	48,5	47,5-49,6
Mujeres	10,3	9,2-11,5	50,3	48,6-52	74,1	72,8-75,3	51	50,1-52

CoT: Colesterol Total

Tomado de Gabriel R y cols.²³

Tabla 1.3: Prevalencia ajustada de los distintos factores de riesgo cardiovascular en la población total y por áreas geográficas

	Norte (n = 2.431)	Mediterráneo (n = 5.260)	Centro (n = 7.678)	Sur-este (n = 4.360)	Prevalencias totales ajustadas ^a	Razones de prevalencia ^b (IC del 95%)
Tabaquismo (n = 19.654)	25,7 (21-30,4)	28,8 (27-30,6)	33,6 (31,6-35,6)	34,2 (32,4-36)	32,2 (31,1-33,2)	1,33 (1,21-1,46)
Obesidad (n = 19.729)	26,8 (23-30,5)	19,9 (18,7-21,2)	24,2 (22,9-25,6)	26,5 (25-28)	22,8 (22,1-23,5)	1,34 (1,22-1,48)
Diabetes (n = 16.240)	5,1 (3,8-6,5)	7,8 (7,1-8,5)	6 (5,4-6,6)	6,3 (5,5-7)	6,2 (5,9-6,6)	1,53 (1,25-1,86)
Hipercolesterolemia (CoT > 250 mg/dl) (n = 15.713)	17,8 (14,8-20,8)	20 (18,7-21,3)	17,1 (16-18,2)	12,7 (11,7-13,8)	17,1 (16,4-17,7)	1,57 (1,42-1,74)
Hipercolesterolemia (CoT > 200 mg/dl) (n = 15.713)	49,7 (44,2-55,2)	54,8 (52,5-57,1)	49,9 (47,9-52)	31,2 (29,6-32,9)	46,7 (45,7-47,8)	1,76 (1,64-1,87)
Hipertensión (n = 19.729)	37,8 (34-41,5)	35,2 (33,6-36,7)	36,6 (34,8-37,8)	42 (40-44)	37,6 (36,7-38,4)	1,19 (1,11-1,27)

CoT: Colesterol total; IC: Intervalo de confianza

Tomado de Gabriel R y cols.²³

De esta forma, en España, al igual que en Europa, existe diferente distribución geográfica de la DM en la población. Para estudiar esta alta prevalencia en nuestra región, Tormo Díaz y cols. realizaron entre 1991 a 1993 una encuesta a una población muestral representativa de la población adulta (desde 18 a 65 años)²⁴. Se realizó una medición estandarizada de la tensión arterial, del peso corporal (obesidad) y de los lípidos séricos, junto a la aplicación de un cuestionario sobre el consumo de tabaco, actividad física y DM. La prevalencia de DM fue del 6,7% en los hombres y 8,2% en las mujeres, recibiendo tratamiento (farmacológico o dietético) un 3,2% de hombres y un 3,6% de las mujeres.

Posteriormente y de forma más concreta en la Región de Murcia, se realizó un estudio descriptivo transversal en el año 2002²⁵ en donde la prevalencia de DM desconocida fue del 3,1% (4% en hombres y 2,5% mujeres), de DM conocida del 7,8%, con diferencias entre hombres (12,7%) y mujeres (9,6 %). De forma paralela, los estados prediabéticos también fueron frecuentes en nuestro ámbito. Así, en un estudio realizado en la localidad de Yecla (Murcia)¹⁰ se estudiaron 286 personas, de las que 261 fueron sometidas a una sobrecarga oral de glucosa (SOG) y se encontró que un 20% presentaron alguna alteración del MHC, con una prevalencia total de DM tipo 2 del 12,6% y un 13,2% presentaban ITG.

1.1.4. Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus y Estados prediabéticos

La DM es un término que describe a varias enfermedades del metabolismo de los carbohidratos que se caracterizan por hiperglucemia. El diagnóstico de esta enfermedad se basa por un lado en la clínica junto con la evidencia de una glucemia elevada en ayunas, al azar o tras una SOG. No se ha podido establecer el límite de la glucemia inocuo para la salud por lo que los puntos de corte para su diagnóstico han variado a lo largo de los últimos años. Debido a esto, la comunidad científica reevalúa periódicamente las recomendaciones para la clasificación, diagnóstico y detección de la DM.

1.1.4.1. Criterios diagnósticos clásicos

Los criterios para el diagnóstico de la DM fueron desarrollados originariamente por la *National Diabetes Data Group (NDDG)* en 1979²⁶ y adoptados por la OMS en diferentes informes (1980, 1985 y 1994)²⁷⁻²⁹. Se incluían los siguientes criterios:

- Elevación de la glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en presencia de clínica cardinal. Se consideran síntomas de DM la poliuria, polidipsia y la pérdida inexplicada de peso.
- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 140 mg/dl (7,7 mmol/l). Se considera ayunas cuando el sujeto está al menos 8 horas sin ingerir ningún alimento.
- Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 horas de una SOG con 75 gramos.
- Se incluyó el término de ITG para los casos que presentaban niveles de glucosa tras la SOG entre 140 y 200 mg/dl (7,7 y 11,1 mmol/l).

En 1995 la ADA promovió la creación de un Comité Internacional de Expertos con el objetivo de revisar la literatura científica posterior a 1979 y valorar la necesidad de introducir modificaciones en el diagnóstico de la DM. El informe del mencionado comité, publicado a mediados de 1997⁵, fue posteriormente asumido en su mayor parte por la OMS (1999)⁶ y otras organizaciones internacionales. Los criterios diagnósticos tuvieron en consideración la asociación observada entre la glucosa plasmática en ayunas y la presencia de retinopatía como el factor clave para

identificar los umbrales diagnósticos del nivel de glucosa. De acuerdo a los datos de tres estudios epidemiológicos que medían la retinopatía y la relacionaban con los niveles de glucosa en ayunas, tras el test de SOG y de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), los niveles bajos de glucemia se relacionaban con menor tasa de retinopatía que aumentaba en relación con determinados valores de glucemia. El informe del comité en 1997, no incluyó a la HbA1c por la falta de estandarización que se daba en su determinación en aquellos momentos.

Los nuevos criterios que la ADA recomendó en 1997 fueron los siguientes:

- Síntomas de DM más una glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl (11,11 mmol/l).
- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l).
- Glucemia plasmática 2 horas tras una SOG (75 gr) ≥ 200 mg/dl (11,11 mmol/l).
- Se introduce el término de AGA para niveles entre 110 - 125 mg/dl (6,1 - 6,9 mmol/l).

En estos criterios no se recomendó la SOG como método de rutina por considerarse cara y de baja reproductibilidad. Además, la determinación de la glucemia plasmática es más económica y fácil de realizar que la SOG. Sin embargo, el nuevo documento de la OMS de 1999⁶ aunque acepta el nuevo nivel establecido para la glucosa en ayunas no excluye la SOG como método diagnóstico de rutina y lo recomienda cuando los niveles glucémicos no son determinantes.

La ADA, tras publicar los criterios para el diagnóstico de la DM en 1997, realizó una revisión en 2003 y 2010³⁰⁻³¹. Adicionalmente, en 2009 un comité internacional de expertos³² recomendó el uso de un valor del nivel de HbA1C $\geq 6,5\%$ como un criterio diagnóstico de DM y la ADA ratificó dicha recomendación en su informe de 2010³³. En 2011, la OMS concluyó que un valor de HbA1c $\geq 6,5\%$ podía ser usado como test diagnóstico, aunque un valor menor no lo excluía³³. De esta forma, el diagnóstico de DM se basa en uno de los siguientes pilares: hemoglobina A1C, glucosa plasmática en ayunas (GPA), glucosa elevada al azar con síntomas o una prueba de SOG.

1.1.4.1.1. Categorías con incremento del riesgo de Diabetes Mellitus: Estados prediabéticos

La IG considerada un factor clásico de DM, fue introducida por la *National Diabetes Data Group* en 1979 con el objetivo de definir un estado de riesgo aumentado de progresión a DM en el que, no obstante, era también posible la reversión a la normalidad²⁶. Así mismo, esta categoría y su definición se incorporan como clase clínica de disglucemia en la clasificación de la OMS de 1980²⁷. El término ITG hacía referencia a concentraciones de glucemia ≥ 140 (7,7 mmol/l) pero < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) dos horas después de una SOG, cifras que están claramente por encima de la normalidad pero por debajo del límite para definir la DM.

El concepto de AGA fue introducido en el informe de la ADA en 1997⁵ 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 DM, como categoría análoga a la IGT para la glucemia basal, definiéndola como una concentración de glucemia en ayunas de entre 110 y 126 mg/dl (6,1 a 6,9 mmol/l). Esta definición fue también adoptada en el informe de la OMS de 1999⁶ y 2003³⁴.

En 2003, la ADA decidió reducir el límite inferior para definir la AGA a 100 mg/dl (5,6 mmol/L), optimizando de este modo su sensibilidad y especificidad para predecir la DM³⁰. Esta decisión ha sido controvertida, ya que supone un incremento de entre 2 y 4 veces en la prevalencia de AGA, lo que podría conducir a una pandemia de prediabetes³⁵. El *European Diabetes Epidemiology Group*³⁶ (EDEG) y un grupo consultor de la IDF/OMS³⁷ han publicado recientemente informes recomendando no cambiar la definición de la GBA y mantener la original, entre 110 y 125 mg/dl (6,1 y 6,9 mmol/l)³⁸, por lo que en estos momentos existen dos definiciones distintas para la GBA (Tabla 1.4).

Tabla 1.4: Clasificación de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado según la OMS (1999 y 2003)^{6,34} y la ADA (2003 y 2013)^{30,38}

	Prueba diagnóstica: mgr/dl (mmol/l)	
	Glucemia	Glucemia tras 2 horas del SOG
Normal	110 (6,1) <i>OMS</i> 100 (5,5) <i>ADA</i>	< 140 (7,7) <i>OMS, ADA</i>
Alteración de la Glucemia Basal en Ayunas	110 – 125 (6,1 – 6,9) <i>OMS</i> 100 – 125 (5,5 – 6,9) <i>ADA</i>	
Intolerancia a la Glucosa		140 – 200 (7,7 – 11,1) <i>OMS, ADA</i>
Diabetes Mellitus	≥ 126 (7) <i>OMS, ADA</i>	> 200 (11,1) <i>OMS, ADA</i>

ADA: American Diabetes Association; DM: Diabetes mellitus; OMS: Organización Mundial de la Salud

1.1.4.2. Criterios diagnósticos actuales

Los **criterios diagnósticos actuales**³⁸ según la ADA para la DM comprenden:

- Metabolismo de la glucosa normal.
 - Glucosa en ayunas < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) y glucosa tras SOG < 140 mg/dl (7,7 mmol/l).
- Categorías con incremento del riesgo de DM:
 - AGA: Glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dl (5,5 a 6,9 mmol/l).
 - ITG: Glucemia tras SOG entre 140 y 199 mg/dl (7,8 a 11 mmol/l).
 - HbA1c: Personas con niveles de 5,6 a 6,4% presentan un riesgo aumentado.
- DM:
 - Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Debe asegurarse una ausencia de ingesta calórica en al menos las 8 horas anteriores.

- HbA1c \geq 6,5% (48 mmol/l). El test debe realizarse por un laboratorio que utilice un certificado por NGSP y estandarizado por el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).
- Glucemia a las dos horas de la SOG (75 gramos) \geq 200 mg/dl (11 mmol).
- Glucemia aleatoria \geq 200 mg/dl (11 mmol/l) con la presencia de clínica de hiperglucemia acompañante.

En la ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia, el diagnóstico de DM debe ser confirmado repitiendo la medición, y mediante el mismo test confirmatorio. Sin embargo, si dos test diferentes (por ejemplo, glucosa plasmática en ayunas y HbA1c) son concordantes para el diagnóstico, no es necesario un test adicional. Si dos test diferentes son discordantes en sus resultados, la mediación diagnóstica de DM es la que debe ser repetida para confirmar el diagnóstico o excluirlo.

1.1.5. Importancia de la detección precoz de la Diabetes Mellitus

La DM es una epidemia mundial y se calcula que su incidencia en la población aumentará de forma progresiva en los próximos años³⁹⁻⁴⁰. La dimensión de la DM no conocida es de gran tamaño de modo que hasta un 50% de los pacientes con DM tipo 2 no han sido diagnosticados⁴¹⁻⁴² debido a que permanecen asintomáticos durante muchos años. El desarrollo de la DM está precedido frecuentemente por una serie de alteraciones metabólicas, entre las que se incluyen la tolerancia alterada a la glucosa, dislipemia y la resistencia a la insulina⁴³. Aunque no todos los pacientes con dichas alteraciones evolucionan hacia la DM, el riesgo de desarrollar la enfermedad es significativamente mayor. La identificación de estos pacientes tiene gran relevancia en la salud pública y en la práctica clínica diaria por lo que se ha señalado que un estudio dirigido en este sentido en la población tendría una importante repercusión al posibilitar una mejor prevención de complicaciones cardiovasculares⁴⁴⁻⁴⁵. Además, las personas con estado prediabético podrían beneficiarse de la modificación precoz en el estilo de vida o del tratamiento farmacológico para reducir o retrasar la aparición de la DM⁴⁶. De esta manera, en varios estudios clínicos⁴⁷⁻⁴⁹ han demostrado que las estrategias para la modificación del estilo de

vida y los tratamientos farmacológicos pueden prevenir, o cuando menos retrasar, la evolución de la DM en individuos de alto riesgo⁴⁷.

En el estudio sueco *MALMÖ*, el aumento del ejercicio físico y la pérdida de peso previnieron o retrasaron la DM en sujetos con ITG a menos de la mitad del riesgo en el grupo control durante 5 años de seguimiento⁴⁷. En el *Finnish Diabetes Prevention Study*, una reducción del 5% del peso corporal, obtenido mediante dieta intensiva y un programa de ejercicio, se asoció con una disminución del 58% del riesgo de desarrollo de DM en varones y mujeres de mediana edad con alteración de la glucosa⁴⁹. De forma similar, en el programa *US Diabetes Prevention Programme*, en el que se comparó la modificación activa del estilo de vida o la utilización de metformina con consejos estándar sobre el estilo de vida y la administración de placebo, se observó que los cambios en el estilo de vida redujeron la incidencia de DM en el 60% de los pacientes adultos americanos con sobrepeso y alteración de la tolerancia a la glucosa⁵⁰. La incidencia acumulativa de la DM en los grupos de modificación del estilo de vida, metformina y grupo control fue de 4,8, 7,8 y 11 casos por cada 100 personas-año, respectivamente.

A la luz de estos resultados, la ADA y el NIDDK (*National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases*) recomendaron que las personas menores de 45 años y con un IMC ≥ 25 kg/m² fueran examinadas para determinar si tienen concentraciones elevadas de glucosa en sangre. Igualmente, de acuerdo con el riesgo conocido de progresión de prediabetes a DM, la ADA recomienda modificaciones del estilo de vida y/o tratamiento farmacológico como la metformina en aquellas personas con HbA1c entre 5,7 y 6,4%, AGA o ITG⁵¹. Por ello, en todos los casos en los que se documente de forma fehaciente un estado prediabético debe aconsejarse la importancia de la dieta, ejercicio y modificación del estilo de vida⁵².

1.2. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y DIABETES MELLITUS

1.2.1. Enfermedad coronaria y Diabetes Mellitus: Epidemiología, incidencia y pronóstico

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en el mundo, siendo la EC la principal causa de mortalidad y discapacidad en los países desarrollados. Aunque las tasas de mortalidad por EC ha disminuido en las últimas cuatro décadas, las enfermedades del corazón siguen siendo responsables de aproximadamente un tercio de todas las muertes en personas mayores de 35 años^{53,54}. Adicionalmente, la enfermedad cardiovascular, y en particular la EC, es la causa de mayor morbilidad y mortalidad entre los pacientes con DM⁵⁵. Comparados con los individuos sin DM, aquellos con DM tienen una mayor prevalencia de EC, mayor riesgo de isquemia miocárdica silente, sufrir un IAM y, en tal caso, de mayor extensión^{56,57}.

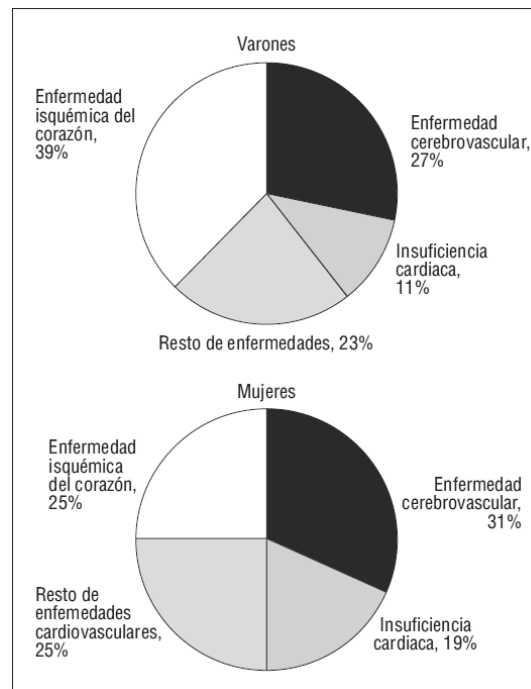
La ADA estimó en EEUU en 2010 que 17,6 millones personas tenían EC, incluyendo 8,5 millones con IAM y 10,2 millones con angina de pecho⁵⁴, aumentando la prevalencia con la edad en ambos sexos. La epidemiología de la enfermedad coronaria depende del sexo, etnia y edad. En 2009 y de acuerdo con el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) y otras bases de datos, se comparó la prevalencia de IAM en ambos sexos en personas de mediana edad (35-54 años) durante los períodos 1988 - 1994 y 1999 - 2004⁵⁸. Aunque la prevalencia de IAM fue significativamente mayor en los hombres que en mujeres en ambos períodos (2,5 frente a 0,7 y 2,2 frente a 1, respectivamente), se evidenció una tendencia diferente con disminución en los hombres y aumento en las mujeres.

Por otro lado, la prevalencia de la DM es un factor en relación con la epidemiología de la EC, claramente en aumento como consecuencia directa del progresivo envejecimiento de la población y de los cambios en el estilo de vida, que favorecen la obesidad y el sedentarismo³. El estudio Framingham demostró que la presencia de DM elevaba de manera considerable el riesgo cardiovascular⁵⁹. Es conocido que los pacientes con DM tipo 2 tienen un índice de riesgo de enfermedad cardiovascular semejante al de aquellos con EC, arteriopatía periférica o ictus⁶⁰. La

prevalencia de la DM aumenta con el envejecimiento de la población y con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, en particular la obesidad y el sedentarismo³. Las lesiones ateroscleróticas en los pacientes con DM se desarrollan de forma más precoz y progresan más rápidamente, además son más frecuentes, la afectación es más severa y generalizada y existen con mayor frecuencia lesiones inestables. La prevalencia de isquemia (o necrosis) silente o lesiones con menor expresividad clínica es mayor debido a la denervación característica de la DM, sobre todo en fases avanzadas. Debido a esto la DM es un importante factor pronóstico para la EC asociado a una mayor extensión, a un curso más agresivo y una morbi-mortalidad más elevada que los pacientes sin DM⁶¹.

La EC es un problema de salud extremadamente dinámico durante el último medio siglo, con marcadas diferencias tanto entre países, como entre regiones dentro de un mismo país, así como, entre clases socioeconómicas y grupos raciales. De esta forma, mientras la mortalidad de la EC en los países desarrollados ha empezado a disminuir, se ha incrementado en los países en vías de desarrollo, en parte debido a cambios demográficos y del estilo de vida. En Europa la mortalidad por EC ha disminuido en los países del norte, el sur y el oeste, disminución menos aparente e incluso ausente en los países de Europa central y del este. A pesar de la mencionada reducción, el envejecimiento de la población condiciona que mientras la tasa de mortalidad está disminuyendo, gracias a mejoras en el tratamiento y el diagnóstico de la enfermedad, el número absoluto de muertes por EC continúa aumentando^{62,63}.

La EC y la enfermedad cerebrovascular son las que producen un mayor número de muertes cardiovasculares en España, con un 60% de la mortalidad cardiovascular total: el 31% por EC (mayor en los varones, con un 39%, que en las mujeres, con un 25%) y el 29% por ictus (mayor en las mujeres, con un 31%, que en los varones, con un 27%)^{64,65} (Figura 1.3).



Tomado de Banegas JR y cols.⁶⁶

Figura 1.3: Mortalidad proporcional por enfermedades cardiovascular en varones y mujeres en España

Además, estas dos enfermedades cardiovasculares constituyen la tercera y cuarta causas, respectivamente, de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad⁶⁶ (Figura 1.4). Específicamente, en las mujeres la primera causa de pérdida de AVAD es la demencia, pero en los varones es la EC.

Mortalidad		AVAD		
1.	Cardiopatía isquémica	10,6%	Demencia	6,6%
2.	Enfermedad cerebrovascular	9,4%	Depresión	6,2%
3.	Cáncer de pulmón	5,2%	Cardiopatía isquémica	4,9%
4.	Demencia	4,0%	Enfermedad cerebrovascular	4,3%
5.	EPOC	3,9%	Abuso de alcohol	4,2%
6.	Cáncer de colon-recto	3,2%	Accidentes de circulación	3,9%

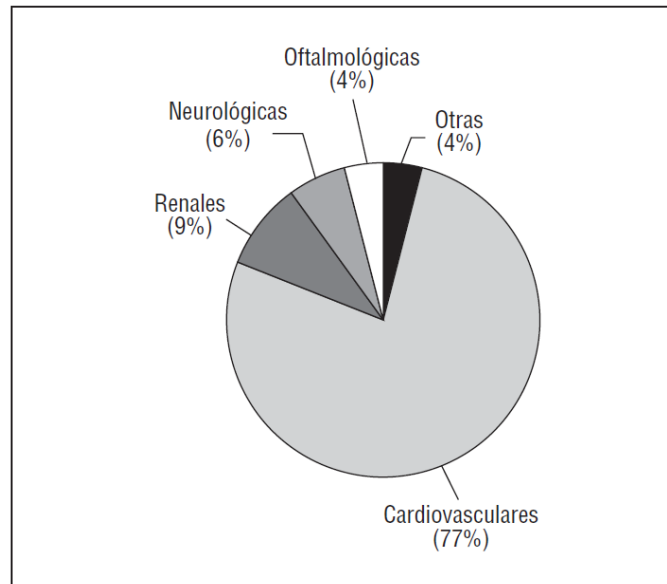
AVAD: años de vida perdidos por muerte prematura + años de vida vividos con discapacidad; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Tomado de Banegas JR y cols. (99)

Figura 1.4: Carga de enfermedad en España en el año 2000

Respecto a una de las causas que podría influir en la diferente mortalidad por EC entre diferentes estudios⁶⁷⁻⁶⁹ habría que tener en cuenta las diferentes prevalencias de DM. Esta consideración es oportuna si tenemos en cuenta que la arteriosclerosis es la causa del 80% de las muertes y del 75% de todas las

hospitalizaciones en pacientes con DM⁷⁰ (Figura 1.5). Además, la DM es la causa más común de EC en personas jóvenes mientras más del 50% de pacientes con DM presenta ya arteriosclerosis en el momento del diagnóstico⁷⁰ e incluso aquellos que no han desarrollado aún EC tienen el mismo riesgo y una similar mortalidad que los individuos sin DM que ya la presentan^{56,57}.



Tomado de Zamora y cols.⁷⁰

Figura 1.5: Complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus

En la población española la prevalencia de la DM es cercana al 10 - 15% mientras que está presente en torno al 25% de los afectados de EC. Además de la DM, los estados prediabéticos también presentan una fuerte relación con la EC. En España la prevalencia de la ITG es casi del 27% y hasta un 30% de estos sujetos desarrollan DM⁷¹ y entre los pacientes con EC existe una alta prevalencia de DM no diagnosticada (23%) o de ITG no detectada (27%)^{72,73}.

Es de interés señalar las diferencias geográficas en la mortalidad por EC en España⁶⁵, con una mayor tasa ajustada por edad en Andalucía, Murcia, Canarias, Comunidad Valencia y Baleares, mientras que esta es menor en Madrid, Castilla y León, Navarra y la Rioja. La distribución geográfica de la mortalidad por EC es muy similar a la descrita para otras enfermedades cardiovasculares⁷⁴. Estas diferencias entre las tasas correspondientes a las comunidades con mayor y menor mortalidad reflejarían, asumiendo dependencia de factores ambientales modificables, el

potencial de prevención alcanzable. Entre los factores determinantes de las tasas de mortalidad se encuentran el nivel socioeconómico, la actividad física y factores dietéticos, como el consumo de frutas, pescado y vino, así como factores que actúan desde la temprana infancia⁷⁵⁻⁷⁶.

1.2.2. Prevalencia de la Diabetes Mellitus y Estados prediabéticos en el Infarto Agudo de Miocardio

La DM y los estados prediabéticos presentan una alta prevalencia entre los pacientes con IAM⁷⁷, encontrándose que desde un 10 hasta el 24% tienen DM, según se han constatado en múltiples estudios^{69,78-86}. El *Euro Heart Survey on diabetes and the Heart* fue diseñado para conocer la prevalencia de la DM e ITG entre los pacientes con IAM⁷⁹ mediante un estudio multicéntrico prospectivo observacional Europeo que involucró a 110 centros de 25 países y 4.961 pacientes. La DM (mayoritariamente tipo 2 en el 93% de los casos) era conocida previamente en 1.524 pacientes (31%). De forma similar, en un registro que se realizó en Suecia (RIKS-HIA), Norhammar y cols.⁸⁷ documentaron una prevalencia de DM en un 18% de los pacientes con IAM (4.473 de los 25.555 pacientes). Encontramos de esta manera que la prevalencia de la DM en el IAM varía según la zona geográfica, oscilando el intervalo entre un 20 a un 30%. En la tabla 1.5 se exponen algunos de los estudios en pacientes con IAM en donde se refleja la prevalencia de DM previamente conocida.

Tabla 1.5: Prevalencia de la DM en pacientes con Infarto agudo de miocardio

Autor (Estudio)	Número de pacientes (n)	nº DM (%)
Malmberg y cols. ⁷⁸	8.013	1.718 (21)
Bartnik y cols. ⁷⁹	4.961	1.538 (31)
Tenerz y cols. ⁸⁰	307	74 (24)
Anselmino y cols. ⁸¹	4.961	1.425 (36)
Da – Yi Hu y cols. ⁸²	3.513	1.250 (35,5)
Norhammar A y cols. ⁸⁷	25.555	4.473 (18)
Pyörälä K y cols. ⁸⁸		
EUROASPIRE I	3.569	641 (18)
EUROASPIRE II	5.5	1.086 (21)
Bosch X y cols. (PRIAMHO) ⁸⁸	5.242	1.268 (24,2)
Arós F y cols. (RISCI) ⁹⁰	28.537	7.134 (25)
Ruiz-Bailén y cols. (ARIAM) ⁹¹	14.181	4.099 (28,9)

En España, al igual que en otros países, se han diseñado estudios con el objetivo de conocer la prevalencia de la DM entre los pacientes con EC. De esta forma, el estudio IBERICA, iniciado a finales de la década de los 90 fue un registro poblacional de episodios de IAM en los residentes de 25 a 74 años en distintas áreas de 8 comunidades autónomas: Castilla-La Mancha, Cataluña, Galicia, Islas Baleares, Murcia, Navarra, País Vasco y Comunidad Valenciana⁹. El porcentaje de DM detectado en dicho estudio osciló entre el 19,3 en Galicia y el 36% en la Región de Murcia (Tabla 1.6). Además, en las cuatro áreas de la zona mediterránea la prevalencia de la DM era alta, superior al 25%, siendo especialmente elevada en las zonas de Valencia y Murcia.

Tabla 1.6: Características de los pacientes con IAM en el momento del ingreso hospitalario y antecedentes de factores de riesgo en los diferentes áreas geográficas del Estudio IBERICA

	Girona (n = 278)	Murcia (n = 864)	Navarra (n = 309)	Castilla-La Mancha (n = 309)	País Vasco (n = 1.003)	A Coruña (n = 384)	Mallorca (n = 487)	Valencia (n = 407)	IBERICA (n = 4.401)	CV (%)
Síntomas atípicos (%)	11,2	12,4	11,4	11,8	14,4	7,3	10,1	10,1	11,7	2,0
Killip III-IV ingreso (%)	7,4	9,4	5,9	7,7	8,5	6,9	13,3	12,8	9,2	28,3
IAM anterior (%)	32,7	35,5	36,5	30,9	34,9	28,9	31,6	39,0	34,2	8,3
IAM no Q (%)	16,0	18,0	11,2	11,3	14,9	18,2	23,1	11,7	16,0	22,2
HTA (%)	53,5	48,1	43,2	41,2	42,8	45,2	48,3	49,6	46,1	9,4
Tabaquismo(%)	40,6	39,2	47,0	44,0	44,4	44,0	46,3	45,0	43,4	6,1
Dislipemia (%)	53,2	37,5	43,8	26,8	39,7	40,2	25,9	47,3	38,6	22,8
Diabetes (%)	27,6	36,4	19,9	24,3	24,4	19,3	26,7	34,1	17,6	23,4
Sin factores de riesgo (%)	16,3	15,2	20,4	23,7	19,9	19,7	17,4	14,0	18,1	17,4

Tomado de Fiol y cols. 9

En nuestra área de salud también se han realizado estudios en pacientes con IAM que nos permiten conocer el porcentaje de DM. De esta forma, Galcerá-Tomás y cols.⁸⁵ observaron un porcentaje de DM conocida del 31,1%, mientras que en un estudio posterior realizado, entre 1998 a 2005, en 1.422 pacientes que ingresaron por IAM con elevación del segmento ST la DM previamente conocida estuvo presente en el 23,4 % de varones y en el 35,4% de las mujeres⁹². Datos que junto a los referidos del estudio IBERICA, ponen de manifiesto la alta prevalencia de DM entre los pacientes con IAM en la región de Murcia.

En varios estudios en pacientes con IAM se han realizado SOG con el objetivo principal de estimar las prevalencias de los estados prediabéticos. Entre ellos se encuentran Bartnik y cols.⁹³, quienes en pacientes con IAM y sin alteración del MHC practicaron una SOG antes del alta hospitalaria que les permitió clasificar al 67% de los casos de algún grado de alteración de la glucosa y en el resto el MHC fue normal. Entre los pacientes con una SOG alterada diagnosticaron un 49% de DM de novo y un 51 % de ITG. Norhammar y cols.⁹⁴, diagnosticaron en el 35% de sus pacientes con IAM, una AGA cuando realizaban la SOG durante el ingreso, porcentaje que aumentaba al 40% cuando la SOG se repetía a los 3 meses. En el trabajo realizado por Ishihara y cols., tras la SOG identificó un 27% de DM y un 39% de IG⁸⁵. De forma similar, Okosieme y cols.⁸⁵ en su trabajo en pacientes con IAM y sin alteración de la

glucemia conocida los clasifican, tras una SOG, en un 34% de glucemia normal, 39% de ITG y un 27% de DM de novo.

En nuestro país los distintos estudios epidemiológicos realizados muestran una prevalencia de IG entre el 10 y el 17% y de GBA entre el 6 y el 12%¹²⁻¹⁴. Estas cifras son comparables a la prevalencia de IG del 11,9% y de GBA del 10% en la población europea según el estudio DECODE⁹⁵. Así mismo, las mencionadas cifras son similares al 14,9% de prevalencia de ITG y del 8,3% para GBA referidas para la población de EEUU según la encuesta nacional NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*)⁹⁶. A diferencia de la prevalencia de DM, que parece haber aumentado en nuestro país en la última década⁹⁷, la de prediabetes se ha mantenido aparentemente estable, observándose esta misma tendencia en la población de EEUU⁹⁸.

1.2.3. Influencia pronóstica de la Diabetes Mellitus en el Infarto Agudo de Miocardio

El incremento de la prevalencia de la DM, especialmente la tipo 2, tiene importantes consecuencias cardiovasculares, dado que la DM es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad arterioesclerótica. Es conocido que los pacientes con DM que sufren un IAM tienen mayor morbi-mortalidad a corto y largo plazo que los pacientes sin DM, y es un predictor independiente de mortalidad incluso después de ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular^{68,69,82,83,101-106}.

Son múltiples los factores determinantes de este peor pronóstico entre los pacientes que han presentado un IAM¹⁰⁷ (Tabla 1.7). El mayor riesgo ajustado de muerte asociado con la DM después de la fase aguda de un evento coronario indica la importancia del papel de las perturbaciones del metabolismo de la glucosa. La DM acelera el proceso de aterogénesis a través de varios mecanismos, como anomalías en las concentraciones y la composición de las lipoproteínas, su asociación con la hipertensión, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, glucosilación de las proteínas en el plasma y la pared arterial, oxidación lipídica, estado procoagulante y proinflamatorio asociado y alteración de la función endotelial¹⁰⁸. Los pacientes con

DM tienen mayor y extensa enfermedad arteriosclerótica y con mayor afectación coronaria multivaso^{69,82}. Por otro lado, otros mecanismos implicados incluyen utilización ineficiente de la energía y acumulación de los radicales libres, disfunción endotelial y anomalías en el sistema de trombosis y fibrinólisis¹⁰⁹⁻¹¹¹.

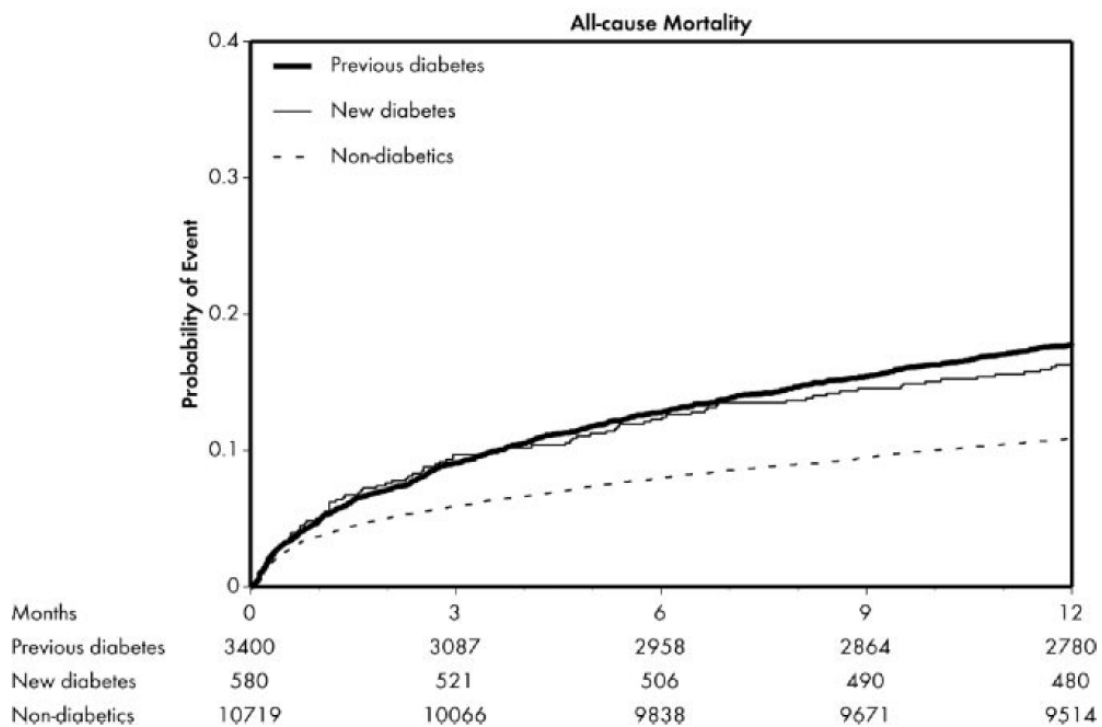
Tabla 1.7: Factores pronósticos de la enfermedad coronaria en los pacientes con Diabetes Mellitus

Factores determinantes y características del pronóstico de la enfermedad coronaria en los pacientes con DM
Elimina el efecto protector del ciclo hormonal menstrual en las mujeres
Afectación temprana
Rápida progresión de la aterosclerosis coronaria
Afectación más extensa y difusa
Mayor proporción de isquemia silente
Peor pronóstico del SCA a corto y largo plazo
Mayor proporción de insuficiencia cardíaca
Mayor proporción de muerte súbita
Peores resultados del tratamiento fibrinolítico
Peores resultados en las técnicas de revascularización
SCA: Síndrome coronario agudo

Obtenida de Scheid-Nave y cols.¹⁷⁵

La importancia de la DM como factor de riesgo ha sido demostrada en múltiples estudios, estableciéndose que el riesgo cardiovascular de una persona con DM es similar al de aquella sin DM que ha experimentado un IAM. De esta forma, Haffner y cols.⁷⁷ compararon la incidencia de IAM durante 7 años en 1.373 pacientes sin DM y en 1.059 pacientes con DM tipo 2. El porcentaje de nuevo IAM a los siete años entre los pacientes sin DM, con y sin IAM previo, fue del 18,8 y 3,5% respectivamente. De la misma forma el porcentaje de IAM entre los pacientes con DM, con o sin IAM previo, fue del 45 y 20,2% respectivamente. El riesgo, ajustado por edad y sexo, de los pacientes con DM sin IAM previo fue similar al de los pacientes con IAM pero sin DM. Estos hallazgos fueron independientes de la existencia de otros factores de riesgo tales como el colesterol, hipertensión o el

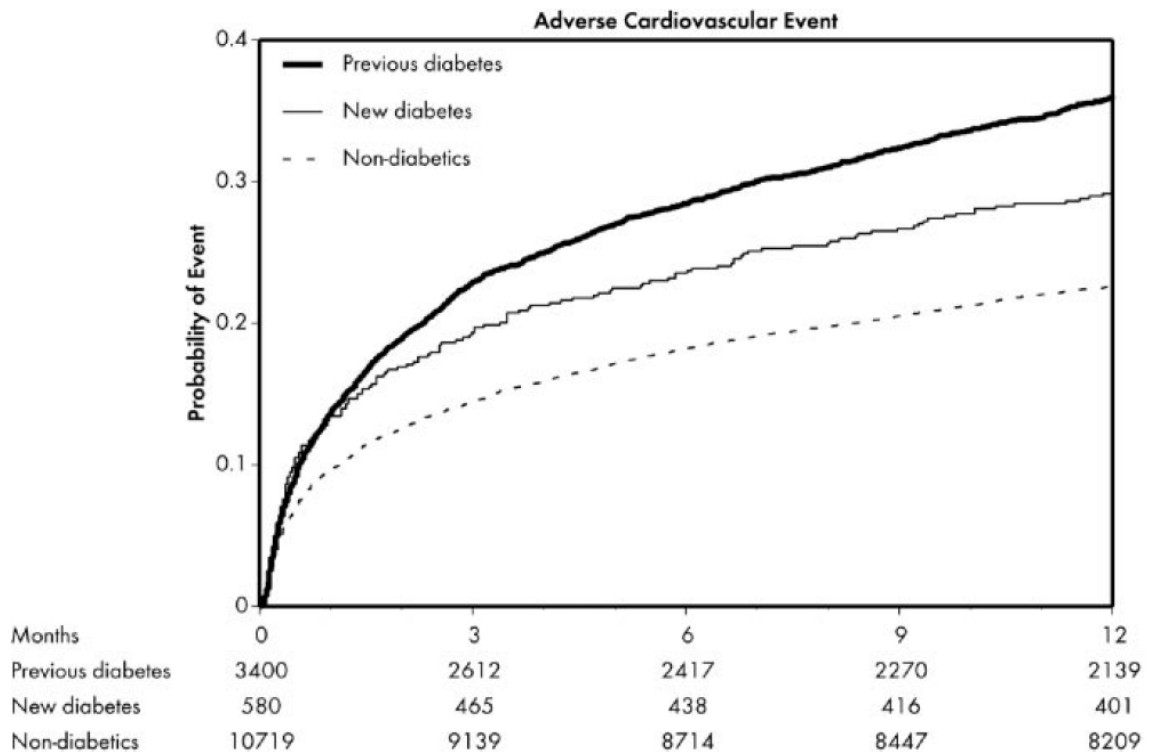
hábito tabáquico. De igual forma, en el estudio OASIS⁷⁸, llevado a cabo en 95 hospitales de 6 países, el diagnóstico previo de DM se asoció con un peor pronóstico a los 2 años del ingreso por IAM, con una tasa de eventos en pacientes con DM sin enfermedad cardiovascular previa similar a la de aquellos sin DM con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En el estudio VALIANT¹⁰³ en el que un 23% de los pacientes con IAM tenía DM previamente conocida, la existencia de dicho antecedente se asoció a un mayor riesgo de muerte y morbilidad cardiovascular al año. Además, el riesgo de muerte y de eventos cardiovasculares fue similar entre los pacientes con DM conocida y aquellos diagnosticados de novo (Figura 1.6 y 1.7). Igualmente, es conocido que los pacientes con DM de novo tienen la misma tasa de reinfarto, ictus y mortalidad al año tras un IAM que los pacientes con DM previamente diagnosticada¹⁰³.



$p = 0,43$ para DM previa frente a DM de novo; $p < 0,001$ para DM previa frente a no DM; $p < 0,001$ para DM de novo frente a no DM

Tomado de Aguilar y cols.¹⁰³

Figura 1.6: Curva de Kaplan-Meier para la mortalidad al año según el MHC



$p = 0,005$ para DM previa frente a DM de novo; $p < 0,001$ para DM de novo frente a no DM

Tomado de Aguilar y cols.¹⁰³

Figura 1.7: Curvas de Kaplan-Meier para eventos adversos CV (incluye mortalidad, reinfarto, insuficiencia cardiaca, muerte súbita e ictus) al año según MHC

Existen múltiples estudios que han intentado estudiar el valor pronóstico de la DM en pacientes con IAM. De esta forma, con el objetivo de ver la importancia de la DM sobre la mortalidad, en la siguiente tabla (Tabla 1.8) se exponen algunos de los principales estudios en los que se demuestran su influencia entre los pacientes que han sufrido un IAM.

Tabla 1.8: Mortalidad según estado diabético tras IAM

Autor (Estudio)	Pacientes (n)	DM (%)	Seguimiento	Mortalidad (%)		RR ajustado (IC 95%)
				No DM	DM	
MaK KH (GUSTO I) ⁶⁹	40.832	5944 (14,5)	1 mes	6,2	10,4	1,8 (1,6 - 1,9)
			1 año	8,9	4,5	-
Granger (TAMI) ⁸²	1071	148 (13,8)	Hospital	6	11	2 (1,1 - 3,7)
Barbash (ISG) ⁸³	8.272	883 (10,7)	Hospital	7,5	12,5	1,8 (1,4 - 2,2)
			6 meses	12,7	18,7	-
			> 10 años	-	-	1,9 (1,4 - 2,8)
Zuanetti (GISSI-2) ¹⁰¹	11.667	1.838 (16)	Hospital	7,3	12,3	1,8 (1,5 - 2,1)
Mukamal ⁶⁸	1.935	399 (20,6)	4 años	13	29	1,7 (1,2 - 2,3)
Gustafsson(TRACE) ¹⁰²	6.676	719 (11)	7 años	46	71	7,7 (1,4 - 2,1)
Aguilar(VARIANT) ¹⁰³	14703	3980 (27)	1 año	10,9	17,5	1,4 (1,3 - 1,6)
Jansky (SHEEP) ¹⁰⁴	1.167	229 (19,6)	8 años	15,7	31	2,1 (1,4 - 3,2)
Murcia ⁶⁷	2.231	496 (22,2)	3,5 años	20,1	31,3	1,4 (1,1 - 1,7)
Shindler (SHOCK) ¹¹²	1.163	379 (33)	Hospital	58	67	1,5 (1,1 - 1,9)

Aunque, atribuido a las mejoras terapéuticas, la mortalidad a corto y a largo plazo tras un IAM ha disminuido a lo largo de los años¹¹³, pero en relación a este mejor pronóstico los pacientes con DM no parecen haberse beneficiado en la misma medida que los pacientes sin DM. La mortalidad intrahospitalaria global de los pacientes con DM e IAM es entre un 1,5 y 2 veces mayor que la de los pacientes sin DM según Miettinen y cols.⁵⁷. Datos similares son los aportados por el registro GRACE¹¹⁴, con una mortalidad intrahospitalaria más elevada para los pacientes con DM que ingresan con IAM con elevación del segmento ST, sin elevación del segmento ST o angina inestable respecto a aquellos con los mismos diagnósticos sin DM (11,7 frente a 6,4%, 6,3% frente a 5,1% y 3,9% frente a 2,9%, respectivamente). El estudio DIGAMI demostró que el exceso de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con DM e IAM está relacionado con la mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca congestiva y shock cardiogénico¹¹⁵. Así mismo, los pacientes con DM presentan un riesgo relativo de desarrollar insuficiencia cardiaca, 2,4 veces superior a la de aquellos sin DM¹¹⁶.

Además de la influencia a corto plazo de la DM en el IAM, muchos estudios han demostrado un incremento de mortalidad y morbilidad a más largo plazo^{78,117-121}, atribuido, entre otras razones, a una mayor susceptibilidad del miocardio al reinfarto o a la aparición de insuficiencia cardiaca^{78,83,105}. Además, la frecuencia de IAM, angina estable e inestable y la muerte súbita es el doble en los pacientes con DM en comparación con aquellos sin DM, mientras que los pacientes con DM que sobreviven a complicaciones inmediatas de un IAM presentan episodios recurrentes isquémicos con mayor frecuencia que los pacientes sin DM. Igualmente, los pacientes con DM hospitalizados por angina inestable presentan una mortalidad al año superior a la de los pacientes sin DM, con cifras del 25 y del 10% respectivamente¹²².

El sexo también supone un elemento pronóstico entre los pacientes con DM e IAM. Numerosos estudios han reportado que entre los pacientes con IAM, las mujeres tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo coronario y peor pronóstico que los hombres¹²³⁻¹²⁹. La DM predispone especialmente a la mujer a presentar EC pero frecuentemente la sintomatología es más difícilmente reconocible que en el varón, posiblemente porque las mujeres con DM tengan un umbral y expresividad clínica más atípica del dolor. La EC suele aparecer de unos 10 a 12 años antes en los pacientes con DM y frecuentemente presenta rasgos clínicos atípicos que dificultan su diagnóstico. Las diferencias en relación al sexo se observaron en el *Rancho Bernardo Study*¹³⁰ en el que se siguió durante 14 años a 334 pacientes con DM y a 2.137 sin ella. Tras los ajustes en los análisis, se comprobó un mayor riesgo de mortalidad por EC en pacientes con DM, casi el doble en varones y más del triple en mujeres. En el estudio DECODE⁹⁵, con pacientes con DM de reciente diagnóstico y seguimiento de 8,3 años, se comprobó que el riesgo de mortalidad total y cardiovascular fue mayor en mujeres que en varones cuando se comparaba con el de la población sin DM aunque, entre los pacientes con DM, la mortalidad fue más elevada en los varones. Dos amplios metaanálisis confirman el peor pronóstico de la EC en el caso de la mujer no sólo en cuanto a la mortalidad, sino también en relación con la morbilidad de todo tipo de procedimientos^{131,132}.

La duración de la DM también desempeña un papel pronóstico importante. Según el *Framingham Heart Study*¹³³, por cada década de duración de DM el riesgo

de muerte por EC se incrementa un 86%. En este estudio la duración de la DM se relacionó con la mortalidad por EC, pero no con la morbilidad por EC ni con la morbi/mortalidad cardiovascular lo que sugiere quizás un mecanismo específico de la DM sobre la mortalidad por EC. Al igual que el estudio Framingham existen multitud de estudios que demuestran la asociación entre la duración de la DM y la EC¹³⁴⁻¹³⁷ aunque no todos encuentran dicha relación¹³⁸⁻¹³⁹. Así, en el estudio VALIANT¹⁰³, al año, los pacientes con DM conocida tuvieron el mismo riesgo de mortalidad y la misma tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con DM de reciente diagnóstico, a pesar que estos últimos eran más jóvenes y tenían menos comorbilidad.

Además de los pacientes con DM, aquellos con estado prediabético también tienen un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular que parece ser intermedia entre la de los pacientes con y sin DM^{140,141}. De esta forma, la glucosa anormal en ayunas⁷⁹, así como la ITG¹⁴², la glucosa posprandial¹⁴³ y la HbA1c, como expresión de alteración del MHC, tienen significado pronóstico.

1.2.3.1. Estado prediabético como factor pronóstico

Entre los pacientes con IAM se ha confirmado una alta prevalencia de DM previamente no diagnosticada así como de alteraciones de la glucosa en rango prediabético^{94,144}. Todos los estados prediabéticos, desde la hiperglucemia aislada hasta las alteraciones de la glucosa evidenciadas tras una SOG, se han asociado con un aumento de los efectos cardiovasculares y una mayor mortalidad en comparación con los pacientes sin DM¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Las alteraciones prediabéticas por sus múltiples interacciones con la respuesta inflamatoria, estrés oxidativo y sobre la coagulación pueden jugar un papel importante en la promoción de eventos adversos. Fisman y cols.¹⁴⁵ demostraron que la AGA es un fuerte predictor de mortalidad entre pacientes sin DM con EC previa. De forma similar, Arcavi y cols.¹⁴⁷ también concluyen que la AGA predice resultados adversos en pacientes con EC establecida. Por otro lado, Shaw y cols.¹⁴⁸ objetivaron que los sujetos con hiperglucemia tras una SOG aislada tuvieron el doble de mortalidad por enfermedad cardiovascular que los individuos sin DM. De

esta forma, en el *Chicago Heart Study*¹⁴⁹ se demostró que la hiperglucemia asintomática (glucemia $\geq 11,1$ mmol/l una hora tras SOG) se asociaba con un aumento del riesgo de mortalidad por EC frente a las concentraciones bajas de glucosa tras la SOG ($< 8,9$ mmol/l). El estudio DECODE evidenció una fuerte relación entre la ITG y el aumento de riesgo de EC^{95,140}. Según sus resultados las tasas de muerte por todas las causas, enfermedad cardiovascular y EC fueron superiores en los pacientes con DM diagnosticados mediante la determinación de la glucemia tras dos horas de SOG que en los individuos que no cumplieron este criterio. También se observó un aumento significativo de la mortalidad en los sujetos con ITG, mientras que no la hubo entre los sujetos con la glucemia en ayunas normal o disminuida. La glucosa plasmática tras SOG fue predictor de muerte, independientemente de las concentraciones de la glucemia en ayunas, mientras que el aumento de mortalidad entre las personas con la GPA elevada se asoció en gran medida con la elevación simultánea de la glucosa tras dos horas de la SOG. Finalmente, Bartnik y cols.⁹³ también encuentran que la ITG estaba asociada con un riesgo cuatro veces mayor de muerte por causa cardiovascular, reinfarto, ictus o insuficiencia cardiaca severa.

No todos los autores han encuentran esta asociación pronóstica. De esta manera, Lenzen y cols.¹⁵⁰ no pudieron identificar la glucosa en ayunas o la ITG en pacientes sin DM como factor pronóstico en pacientes con EC. Aunque cabe señalar que el seguimiento de estos pacientes fue solo de un año, periodo que podría ser demasiado corto para observar un incremento de riesgo para eventos adversos.

1.2.4. Valor pronóstico de la glucemia al ingreso en el Infarto Agudo Miocardio

Las concentraciones plasmáticas de glucosa en el momento del ingreso por un SCA son un importante factor pronóstico tanto en pacientes con DM como en los que no, ya que se asocian a mayor mortalidad hospitalaria y complicaciones (especialmente de insuficiencia cardiaca congestiva)^{151,152}.

Existen diversas causas de hiperglucemia en el momento del ingreso en pacientes con un evento coronario, pero no está claro cuál de esta es la que se asocia con peores resultados. En primer lugar, la hiperglucemia al ingreso en el paciente sin DM previamente conocida podría ser indicativa de una DM no diagnosticada

previamente o de una alteración de la glucosa en ayunas¹⁵³. Sin embargo, Tenerz y cols.¹⁵⁴ observaron que en pacientes con IAM sin DM, la hiperglucemia al ingreso no es válida para el diagnóstico de una alteración del MHC y por lo tanto es necesario otro test diagnóstico como la SOG. A pesar de esta limitación, una gran proporción de pacientes que ingresan con una ligera elevación de la glucosa (< 11.10 mmol/l) tienen una DM previamente conocida o presentan alteración de la glucosa en ayunas⁹⁴, teniendo así un peor pronóstico tras el IAM¹⁵⁵. En segundo lugar, la hiperglucemia al ingreso podría representar una respuesta del organismo al estrés agudo y severo tras el IAM¹⁵⁶ secundario al aumento de los niveles de catecolaminas con el consiguiente descenso de la secreción de insulina y un aumento paralelo a la resistencia a su acción. En el estudio CARDINAL¹⁵⁷, los individuos con mayores niveles de glucemia tuvieron mayor tamaño del infarto cuantificado por los niveles de CK-MB. En el estudio Zwolle de Timmer y cols.¹⁵⁸ hubo una clara asociación entre fallo ventricular izquierdo y niveles de glucosa en pacientes sin DM e IAM. Estos hallazgos sugieren que la hiperglucemia al ingreso podría ser un marcador de daño miocárdico severo y también reflejar un estrés severo y un peor pronóstico tras el IAM.

En el estudio REGICOR¹⁵⁹, los pacientes con una glucemia superior a 6,67 mmol/l (120 mg/dl) en el momento de su ingreso por IAM presentaron, respecto a aquellos con cifras de glucemia inferiores, una mortalidad en el primer mes hasta cuatro veces mayor, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular, incluido el propio antecedente de DM. El estudio DIGAMI demostró que un control glucémico optimizado (< 180 mg/dl) durante la fase aguda del IAM permitía una reducción significativa de la mortalidad a un año del 30% y a 3 o 4 años del 11%¹¹⁵.

Un gran número de estudios han demostrado la asociación entre la glucosa al ingreso elevada y el mal pronóstico en pacientes con IAM y/o angina inestable^{156,160}. Esta asociación adversa parece ser independiente de otros factores pronósticos^{161,162}, como las terapias de reperfusión, y persiste incluso después de la corrección de los niveles de HbA1c^{153,158,163}. La insuficiencia cardiaca también ha sido asociada con niveles altos de glucemia en los pacientes con IAM¹⁶⁴. Por otro lado, se ha puesto en evidencia que las fluctuaciones de la glucosa al ingreso por un evento coronario tienen peor pronóstico que la hiperglucemia aislada y predicen

mejor en los pacientes sin DM conocida la aparición ulterior de alteraciones en el MHC^{165,166}.

Se han estudiado las posibles diferencias en cuanto al pronóstico entre hombres y mujeres según la glucemia en el momento del ingreso. En el estudio DIGAMI¹⁶⁷, no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre hombres y mujeres cuando la glucemia era mayor de ≥ 11 mmol/l. De forma similar, en el estudio de Müdespacher¹⁶⁸ no encontraron que el género fuera un factor predictor de mortalidad intrahospitalaria.

1.3. HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y SU POSIBLE PAPEL EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

1.3.1. Historia de la Hemoglobina glicosilada

En 1962 Huisman y cols. describieron un incremento en una de las fracciones menores de la hemoglobina en cuatro pacientes con DM que inicialmente atribuyeron a la ingestión del hipoglucemiante oral tolbutamida, pero los intentos para reproducir “in vitro” este fenómeno no fueron exitosos¹⁶⁹.

Samuel Rahbar, durante un estudio para detectar hemoglobinas anormales, que incluía cerca de 1.200 pacientes de la Universidad de Cambridge, observó que dos pacientes con antecedente de DM mostraban un movimiento anormal en una de las fracciones de la hemoglobina. Esto lo impulsó a estudiar, en el año 1968, a 47 personas con antecedente de DM y con mal control glucémico. En todos describieron una banda anormal que llamaron *componente diabético* de la hemoglobina¹⁷⁰. Posteriormente se demostró que este componente diabético tenía características cromatográficas muy similares a la HbA1c, el cual es un componente menor de la hemoglobina descrita en forma inicial por Schnek y Schroeder en 1961¹⁷¹. Estudios posteriores establecieron que el incremento de hemoglobina en los pacientes con DM era idéntico a la HbA1c¹⁷².

1.3.2. Formación de la hemoglobina glicosilada

La hemoglobina de los seres humanos está compuesta por tres variedades de hemoglobina llamadas: hemoglobina A, hemoglobina A2 y hemoglobina F. La hemoglobina A es la más abundante porque sola representa, aproximadamente, un 97%. Dentro de esta misma fracción hay varios grupos, también conocidos como fracciones menores (HbA1a, HbA1b y HbA1c), las cuales se diferencian entre sí de acuerdo con la velocidad de movimiento durante el proceso de electroforesis¹⁷³.

La HbA1c es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina en los eritrocitos humanos. Se forma por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina, de tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa: a mayor glucemia se produce una mayor glicosilación de la hemoglobina¹⁷⁴.

Existe una relación directa entre la HbA1c y el promedio de glucosa sérica, porque la glicosilación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no enzimático, que ocurre durante los 120 días de vida media del eritrocito; por lo que el valor de la HbA1c se estima representativo de la glucemia promedio en las últimas 6 a 8 semanas. Los resultados descritos por Fitzgibbon en 1976 mostraron que las concentraciones de HbA1c se incrementan conforme el eritrocito envejece. En los pacientes con DM el incremento es significativamente mayor, en comparación con pacientes sanos^{174,175}.

1.3.3. Factores que modifican la medición de los valores de HbA1c

Se ha descrito diferentes factores que pueden modificar las concentraciones de HbA1c, como las hemoglobinas anormales, las alteraciones derivadas de fármacos y ciertas enfermedades. Las variaciones genéticas y las formas derivadas de modificaciones químicas pueden afectar los valores de HbA1c.

La hemoglobina normal de los adultos (HbA) se glucosila a la forma HbA1c, pero cuando existen formas anormales éstas pueden formar otros productos glucosilados, como HbS1c y otras más, en lugar de HbA1c. Además, existen estudios

que sugieren que las hemoglobinas anormales se glucosilan a diferente velocidad que la HbA, lo cual podría alterar también los resultados^{176,177}.

La Hb-carbamilada suele aparecer en pacientes con insuficiencia renal y su concentración es proporcional a la concentración de urea y es indistinguible de la HbA1c por algunos métodos; esto puede incrementar falsamente las concentraciones de HbA1c. Pero a pesar de la posible interferencia con la Hb-carbamilada los resultados de la HbA1c son válidos para los pacientes con DM con insuficiencia renal crónica utilizando el método adecuado¹⁷⁸.

Así mismo, las altas concentraciones de Hb-acetilada descritas en pacientes que ingieren ácido acetil salicílico en dosis mayor a 4 g/día y en algunos sujetos alcohólicos pueden presentar incrementos falsos de concentraciones de HbA1c¹⁷⁹.

Cualquier condición clínica que acorte la supervivencia de los eritrocitos o disminuya su vida media puede dar resultados falsos de HbA1c. La anemia por deficiencia de hierro puede llevar a incremento en la HbA1c superior al 2%, lo cual puede ser reversible al ser tratado con hierro¹⁸⁰. En cambio, la anemia hemolítica tiene el efecto opuesto al de la deficiencia de hierro al reducir las concentraciones de HbA1c¹⁸¹.

1.3.4. HbA1c en relación con las complicaciones crónicas

A lo largo de los años, diferentes estudios han mostrado la asociación entre el descontrol glucémico y las complicaciones crónicas (microvasculares o macrovasculares, o ambas). Los dos grandes estudios que mencionaron la utilidad clínica de la HbA1c y su asociación con complicaciones microvasculares son el del control de la DM y sus complicaciones (DCCT) y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)^{182,183}.

El estudio DCCT examinó si a través de un tratamiento intensivo era posible disminuir la frecuencia y gravedad de las complicaciones crónicas¹⁸². A tal fin, se reclutaron 1.441 pacientes con DM tipo 1, la mitad de ellos se asignó a tratamiento intensivo y la otra mitad a tratamiento convencional. El estudio mostró, después de 6,5 años de seguimiento, que el tratamiento intensivo se acompañó de reducciones del riesgo de retinopatía, proteinuria y neuropatía del 54%, 76% y 60%,

respectivamente¹⁸². Los análisis subsecuentes mostraron que el principal determinante del riesgo de complicaciones en cada grupo de tratamiento eran las concentraciones de glucosa a lo largo del tiempo, representado por los niveles de HbA1c, y se observó un incremento exponencial entre las complicaciones y las concentraciones de HbA1c¹⁸⁴, para cualquier valor anormal de HbA1c. Además, se demostró que no existía un valor de HbA1c umbral por debajo del cual no hubiera riesgo de progresión de estas complicaciones¹¹³. Aunque en el DCCT la frecuencia de eventos cardiovasculares fue baja, hubo mayor número de eventos en el grupo con tratamiento convencional comparado con el tratamiento intensivo, aunque la ausencia de significación estadística se atribuyó a la baja edad de los pacientes reclutados¹⁸⁵. Sin embargo, el estudio subsiguiente de estos pacientes mostró que durante el seguimiento de 17 años hubo 46 eventos cardiovasculares, en 31 pacientes que habían recibido el tratamiento intensivo comparado con 98 eventos en 52 pacientes del tratamiento convencional, lo que en una reducción del 42% del riesgo cardiovascular. Por otro lado, la reducción de los niveles de HbA1c se asoció, con la disminución de los eventos en el grupo de tratamiento intensivo de forma significativa¹⁸⁶.

El estudio DCCT sólo enroló a pacientes con DM tipo 1 por lo que no quedó claro hasta qué punto los resultados podrían extrapolarse a pacientes con DM tipo 2, los cuales constituían 90% de la población con DM. Por ello, el estudio prospectivo UKPDS¹⁸³ abordó, entre otros objetivos, el resolver esta duda mediante la inclusión de 5.102 pacientes y un periodo de seguimiento de 10 años. Los resultados evidenciaron que se podía reducir el riesgo de retinopatía, nefropatía y neuropatía cuando se establece una terapia intensiva para el control de la glucemia. De este modo, los valores de HbA1c se redujeron a un valor promedio de 7% en comparación con el 7,9%, valor medio alcanzado con la terapia convencional. Esta reducción en el valor de la HbA1c se correspondió con una disminución del 25% de las complicaciones microvasculares.

El estudio ADVANCE (Estudio de Acción en Diabetes y Enfermedad Vascolar) incluyó a cerca de 11.140 pacientes con DM tipo 2, con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, asignados aleatoriamente a recibir un control de glucemia intensivo con *glicazida* modificada de liberación prolongada, aunado a otro

fármaco, para lograr valores de HbA1c igual o menor de 6,5% frente a un control estándar (HbA1c 7%). Después de cinco años de seguimiento la concentración de HbA1c fue inferior en el grupo de control intensivo con valores de 6,5% frente al 7,3% obtenido con el tratamiento estándar. El control intensivo de las concentraciones de HbA1c se acompañó de una reducción del 10% de la combinación de eventos micro y macrovasculares, especialmente del riesgo de nefropatía en un 21%. Sin embargo, el tipo de control al que se sometieron los pacientes no influyó en los eventos macrovasculares¹⁸⁷.

En diversos estudios se ha mostrado que la HbA1c es uno de los determinantes más importantes para complicaciones crónicas. Sin embargo, se ha observado que la variabilidad de las concentraciones de glucosa puede ser un factor independiente para la presencia o progresión de dichas complicaciones, mediado a través de estrés oxidativo y producción de radicales libres, lo que podía no verse reflejado en su totalidad con los niveles de HbA1c¹⁸⁸.

Kilpatrick y cols.¹⁸⁹ realizaron un análisis con datos del estudio DCCT mostrando que la variabilidad en las concentraciones de glucosa sérica no era un factor adicional para la aparición de complicaciones microvasculares más allá que lo predicho por el promedio de glucosa sérica. Las concentraciones de glucosa pre y postprandiales eran igualmente predictivas de complicaciones de pequeño vaso en pacientes con DM tipo 1. En el estudio realizado por Lachin y cols.¹⁹⁰, nuevamente a través de datos proporcionados por el estudio DCCT, la HbA1c explica virtualmente todas las diferencias para desarrollar complicaciones relacionadas con DM entre los grupos de tratamiento intensivo y el convencional. Mientras que otros factores, como la variabilidad de glucosa, pueden contribuir al riesgo de complicaciones, aunque ello se refleja en una pequeña proporción en ambos grupos de tratamiento¹⁸⁹.

En contraste con la variabilidad de glucosa, algunos estudios han sugerido que la variabilidad en las concentraciones de HbA1c es la que podría explicar mejor las complicaciones micro y macrovasculares, ya que reflejarían fluctuaciones sostenidas de la glucemia que influirían en mayor medida en el desarrollo de complicaciones¹⁹¹.

1.3.5. Estandarización de las concentraciones

Se han presentado grandes mejoras en los sistemas de medición de la HbA1c desde su introducción hacia 1977. En los primeros momentos el método utilizado mostraba una pobre precisión y no existían calibradores o materiales adecuados para realizar un buen control de calidad, por lo que pronto se evidenció la discrepancia entre los resultados de los diferentes laboratorios. La disparidad en los resultados se debía a la diferencia en la gama de métodos utilizados, lo que impedía una adecuada comparación de resultados entre los distintos laboratorios¹⁹². Peterson y cols. fueron los primeros en intentar estandarizar las concentraciones aunque fue tras la publicación del estudio DCCT cuando se inició la estandarización internacional^{193,194}.

La falta de universalización derivó en diferentes iniciativas. Así, en EEUU se llevó a cabo en 1996 el Programa Nacional de Estandarización de Glucohemoglobina (NGSP), para establecer un sistema de referencia en los laboratorios que pudiera utilizarse para calibrar y estandarizar métodos comerciales de HbA1c y sistemas analíticos¹⁹². Otra iniciativa fue el sistema BioRex 70 HPLC, del laboratorio central del DCCT, se eligió como el método patrón de referencia en el NGSP¹⁹⁴. Así mismo, Suecia, llevó a cabo la estandarización a través de un sistema de cromatografía de intercambio iónico muy específica (Mono S) para realizar la calibración en 1998 mientras que en 1995, lo hizo la sociedad de Diabetes de Japón (SDJ), en colaboración con la Sociedad Japonesa de Química Clínica (JSCC)¹⁹⁵.

Una característica que compartían los programas nacionales es que no existía un sistema de referencia de materiales y de procedimientos de medición que fueran universalmente reconocidos y que pudieran comparar los resultados de HbA1c a nivel global. Para tener un sistema de estandarización en las mediciones la Federación internacional de Química Clínica (IFCC) estableció un grupo de trabajo para preparar un sistema de referencia. Desarrolló un método que mide específicamente la concentración de una sola especie molecular de HbA1c. Como resultado de este incremento en la especificidad, los resultados obtenidos fueron diferentes en comparación con los obtenidos con los sistemas utilizados hasta ese momento. Posteriormente, cuando se compararon varias muestras a la vez, se

evidenció una relación lineal entre los resultados de los sistemas nacionales con el IFCC. A través de grandes estudios comparativos entre los métodos se obtuvo una relación, conocida como la ecuación maestra que permitía transformar los resultados de un método en otro^{192,196}.

En mayo de 2007, a través de un consenso, se establecieron los parámetros aprobados por la ADA, Asociación Europea para Estudio de Diabetes (EASD), IDF y la IFCC:

- Los resultados de la HbA1c deben estandarizarse en todo el mundo, utilizando para ello el nuevo método de referencia (IFCC);
- El método de la IFCC es el único válido y los resultados deben expresarse en las unidades IFCC (mmol/mol, sin decimales) junto con las que se utilizan en la actualidad (unidades NGSP, en %).
- Los resultados del estudio ADAG¹⁹⁷ permitirán expresar, también, los resultados en forma de valor medio de la glucosa derivado de la HbA1c (en mmol/mol)^{192,195}.

Los editores de revistas recomiendan que los valores de HbA1c se expresen en ambos sistemas de medida.

1.3.6. Hemoglobina glicosilada como prueba diagnóstica

Desde que en 1976 Koenig y cols, describieran que la HbA1c se forma lentamente de forma no enzimática y proporcional a la concentración de glucosa, existe un interés extendido en el uso de la HbA1c para el cribado e identificación de las alteraciones del metabolismo de la glucemia y la DM¹⁹⁸. Un Comité internacional de Expertos realizó un informe de consenso en 2009, recomendando que un nivel de HbA1c mayor e igual a 6,5% debiera usarse para diagnosticar DM y la ADA ratificó dicha decisión^{2,32}. El diagnóstico debe ser confirmado con una segunda determinación. Dicha recomendación destaca que existen algunas ventajas técnicas en la medición de la HbA1c sobre el test de SOG, la evaluación puede hacerse en cualquier momento del día ya que no precisa que el paciente se encuentre en ayunas. Además, se afecta de menor manera que la glucosa por cambios recientes de la dieta o estilo de vida, es estable a temperatura ambiente y muestra menor

variabilidad biológica intra-individuo (4% de coeficiente de variación) que la glucosa en ayunas o tras la SOG. Desde el punto de vista práctico existe una fuerte correlación entre los niveles HbA1c y la retinopatía y su utilización se ha difundido prácticamente en todos los países. La recomendación también apunta que si una HbA1c no está disponible o no es correctamente interpretable, por ejemplo en una situación de recambio celular rápido con anemia, deberíamos realizar el diagnóstico con los criterios previos incluyendo el uso de una SOG.

A pesar de su gran uso clínico, estabilidad preanalítica y biológica y su extendida estandarización, la HbA1c tiene una importante limitación. La HbA1c sufre un error sistemático con un sesgo analítico que puede determinar valores inferiores a los valores reales. Esto llega a ser un verdadero problema cuando es la HbA1c el único test diagnóstico utilizado para la determinación de HbA1c. Cualquier condición que disminuya la edad media eritrocitaria disminuirá el valor de la HbA1c independientemente de la glucemia o del test usado para medirla. Hemoglobinopatías estructurales y síndromes talasémicos pueden también alterar los resultados de la HbA1c, independientemente del proceso patológico o del test usado. Situaciones con aumento de la urea, bilirrubina, triglicéridos o la ingesta crónica de alcohol, salicilatos, vitamina C o la adicción a opiodes también pueden interferir en los resultados. Además, se conoce que la raza o etnia podría también tener impacto en la HbA1c independiente de la glucemia.

Por todas estas razones, los valores de HbA1c no siempre han sido recomendados para el diagnóstico de DM por la variación en la medición. Sin embargo, desde que en EEUU se llevó a cabo el NGSP existe un estricto programa de control de calidad que asegura una precisión en la medida y permite estandarizar los resultados.

En el estudio NHANES¹⁹⁹ se observó que una HbA1c de 5,8 % tenía una alta sensibilidad (86%) y especificidad (92%) para el diagnóstico de DM comparado con el criterio de glucosa en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl. Similares resultados se documentaron en una revisión sistemática que se realizó para la detección de DM tipo 2, evidenciando que la HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas tenía similar eficacia en la diagnóstico. Adicionalmente, comparada con la glucemia en ayunas, la

utilización de un punto de corte de 6,1 en la HbA1c aumentó la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de DM, del 78 al 81 % y del 79 al 84%, respectivamente.

Sin embargo, existen estudios que han demostrado la ausencia de concordancia entre la HbA1c y los test de SOG, pareciendo existir diferencias en grupos étnicos y las distintas poblaciones. En los estudios de Pinelli y cols.²⁰⁰ se observa una baja sensibilidad y una alta especificidad para el diagnóstico de DM en árabes. De forma paralela, en un gran estudio internacional que fue diseñado para estudiar la relación entre la HbA1c y los niveles de glucemia se encontró que los niveles de HbA1c eran diferentes entre los Afroamericanos y los Caucásicos para el mismo nivel de glucemia¹⁹⁷. De forma similar, Kim y cols.²⁰¹ en una población de coreanos encuentran una discordancia significativa entre la glucosa en ayunas y la HbA1c.

1.3.7. Hemoglobina glicosilada como medio de control de la Diabetes Mellitus

En la actualidad diferentes recomendaciones tratan de orientar acerca de las concentraciones ideales de HbA1c en pacientes con DM sin que exista un consenso claro en la definición de un valor óptimo. Los resultados de los estudios UKPDS y DCCT son los que han arrojado la mayor evidencia de que un adecuado control glucémico puede disminuir el riesgo de complicaciones vasculares. Por ello, es lógico suponer que si se obtienen valores normales de HbA1c se conseguirán mejores resultados en cuanto a complicaciones y supervivencia. Sin embargo, en la práctica los resultados obtenidos con el tratamiento intensivo son discrepantes ya que los muy intensivos se acompañan más frecuentemente de episodios de hipoglucemia y en algunos casos, de un incremento de la mortalidad. Por ello, diferentes asociaciones han dado recomendaciones sobre cuál debe ser la concentración ideal de HbA1c de acuerdo con los resultados de diferentes estudios. Así, las guías del grupo Europeo, basadas en los análisis del estudio DCCT, recomiendan que en los pacientes con DM tipo 1 y 2 del valor de HbA1c sea inferior a 7,5% para poder reducir el riesgo de complicaciones vasculares^{202,203}. Por su parte, la ADA, recomienda un valor inferior a 7%, al considerar que el valor en los pacientes sin DM oscila entre el 4 y el 6% y que un control más estricto que llevara el valor de HbA1c a

rangos normales o inferiores a 6% conduciría a menor riesgo de complicaciones, pero mayor riesgo de hipoglucemia²⁰⁴.

1.3.8. Valor pronóstico de la HbA1c al ingreso en el Infarto Agudo de Miocardio

La elevación de la HbA1c ha sido asociada con un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con o sin DM^{205,206}. Además, la DM, y los estados prediabéticos, están asociados con mal pronóstico en los pacientes con un IAM¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Recientemente se ha demostrado que la alteración crónica de la glucemia, reflejada mediante los niveles de HbA1c, es también un reflejo del pronóstico en los pacientes con IAM, aunque dicho hallazgo no se ha puesto de manifiesto en todos los trabajos realizados.

Aunque tanto la HbA1c y la glucemia al ingreso podrían estar asociadas con el pronóstico, en ciertos estudios la HbA1c parece un marcador menos importante. Así, Timmer y cols.²⁰⁷ encontraron que la glucemia fue predictor de mortalidad mientras no lo fue la HbA1c, concluyendo que las alteraciones agudas del MHC parecen tener mayor relación con el pronóstico que el control a largo plazo que pone de manifiesto la HbA1c. A pesar de estas consideraciones, el incremento de HbA1c es un fiel indicador de la regulación de la glucosa a largo plazo, mientras la glucosa puede ser consecuencia del estrés inmediato y depender más de la gravedad. La hiperglicemia al ingreso está asociada a mayor frecuencia cardíaca y tamaño del IAM así como peor función ventricular sin que en muchos casos pueda confirmarse la existencia de DM. Por ello, tiene interés práctico el posible papel diagnóstico de la situación de MHC previa evidenciado por los valores de la HbA1c. A este respecto, los resultados del metaanálisis realizado por Liu y cols. en pacientes hospitalizados con SCA²⁰⁸ sugieren que un nivel elevado de HbA1c predice un incremento de riesgo de mortalidad a corto y largo plazo. El impacto de la HbA1c parece ser distinto en paciente con o sin DM. Los niveles de HbA1c estuvieron asociados con mayor riesgo de mortalidad en pacientes sin DM reconocida incluso después de ajustar por otros factores de riesgo conocidos, pero tuvo un efecto neutral en la mortalidad en pacientes con DM. Los autores justifican estos hallazgos porque, en primer lugar, un valor elevado de HbA1c evidencia una DM no diagnosticada y por lo tanto pacientes que no están recibiendo tratamiento. Por otro lado, el punto de corte considerado de

la HbA1c podría también condicionar los resultados. Adicionalmente, las estrategias de reperfusión pueden estar mejorando la supervivencia de los pacientes con DM e IAM. Por último, la HbA1c podría perder su valor pronóstico en los pacientes con DM y fallo cardiaco como se ha observado en otros factores de riesgo cardiovascular como el IMC o el colesterol total²⁰⁸.

Muchos estudios muestran que aunque la mortalidad cruda fue mayor en pacientes con niveles altos de HbA1c, esta no emerge como un factor independiente de riesgo tras ajustar por los factores de riesgo cardiovascular^{163,207,209}. A pesar de estos resultados, otros estudios sugieren que los niveles de HbA1c fueron un potente predictor de mortalidad hospitalaria y a largo plazo por lo que parece que el valor pronóstico de la HbA1c no esté definitivamente aclarado²¹⁰⁻²¹³. De esta forma, Timmer y cols.²¹⁴ en un estudio posterior observaron que después de excluir la mortalidad temprana, la HbA1c se asocia con la mortalidad a largo plazo, mientras la glucemia no.

1.4. DETECCIÓN PRECOZ DE LA DIABETES MELLITUS NO CONOCIDA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS

Teniendo en cuenta que los pacientes que sufren un evento cardiovascular, especialmente un IAM, presentan con frecuencia DM^{79,94}, es recomendable realizar un estudio del MHC durante el ingreso. Dicho estudio debe ir dirigido a detectar posibles alteraciones, para de esta forma evitar la progresión a DM o en el caso de estar instaurada, intentar optimizar el control glucometabólico²¹⁵. Entre otros, Norhammar y cols.⁹⁴, Tenerz y cols.¹⁵⁴ y Bartnik y cols.^{79,93} han evidenciado una alta prevalencia de alteraciones del MHC en los pacientes con IAM. Esta prevalencia fue alta tras excluir a los pacientes con DM previamente conocida y a aquellos con concentraciones de glucemia al ingreso muy elevadas. Independientemente del diagnóstico de DM, los pacientes con estado prediabético tienen no sólo un alto riesgo de desarrollar DM y sus complicaciones micro y macrovasculares, sino tienen también un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad respecto a los

pacientes con MHC normal. Por ello es de gran interés práctico que en los pacientes que ingresan por IAM se realicen los esfuerzos necesarios para establecer el posible diagnóstico de DM previamente no conocida¹⁵⁰ o de una alteración del MHC.

Realizar un diagnóstico precoz es de gran interés práctico, para establecer unas recomendaciones farmacológicas y modificaciones del estilo de vida, ya que el inicio precoz del tratamiento antidiabético mejora el pronóstico⁸¹, disminuyendo el número de comorbilidades, mortalidad y el riesgo de sufrir nuevos eventos coronarios. Igualmente, teniendo en cuenta que riesgo de muerte en pacientes con IAM está significativamente aumentado en la DM, un mayor rigor y más temprana modificación de los factores de riesgo cardiovascular puede tener una mayor repercusión entre los pacientes con DM. Por ello, los pacientes con DM que han sufrido un IAM deben ser considerados un grupo de alto riesgo y merecedores de un enfoque terapéutico agresivo, incluida la revascularización coronaria en aquellos con una anatomía adecuada²¹⁶.

Por la alta prevalencia de alteraciones del MHC, incluida la DM no conocida previamente, es pertinente la recomendación de que ante un evento cardiovascular no debiera perderse la oportunidad de confirmarlo o descartarlo. Esta recomendación es especialmente importante cuando existe una alta prevalencia de DM conocida en los pacientes con IAM, como es el caso de la Región de Murcia^{24,217}, y por lo tanto más probable la existencia de alteraciones del MHC no conocidas.

Desafortunadamente, la estrategia óptima para identificar las alteraciones del MHC en el contexto de un evento coronario no está totalmente establecida. Las guías europeas en DM, pre-diabetes y enfermedad cardiovascular recomiendan realizar una SOG a las personas con enfermedad coronaria²¹⁸. A pesar de que el SOG puede ser considerado como el patrón oro en el diagnóstico de las alteraciones del MHC, su utilidad se ve limitada, en parte, por su laboriosidad, los inconvenientes ocasionados al paciente y a menudo, por la pobre reproducibilidad de sus resultados²¹⁹⁻²²². La medida de glucosa plasmática en ayunas es utilizada con mayor frecuencia en la práctica diaria por ser mal fácil de realizar, menos costosa para el paciente y más barata. Además, la SOG consume mayor tiempo y presenta más inconvenientes que la glucosa al ingreso^{221,222}, aunque también la glucemia en ayunas puede dar falsos

negativos. Por estas razones, se ha sugerido poner especial atención en los valores de la glucosa al ingreso y en ayunas. De esta forma, la guía de práctica clínica de 2005 “The Joint British Societies” sugiere que la medición de la glucemia en ayunas podría ser una alternativa a la SOG en pacientes que han presentado un IAM²²³. Así mismo, Okosieme y cols.⁸⁶ encuentran que la combinación de la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa al ingreso, son altamente sensibles para identificar pacientes con DM, sugiriendo que este es un buen método de cribado que permita disminuir el número de pruebas SOG que habría que realizar. Por otro lado, existe evidencia que sugiere que el uso de una glucemia en ayunas como única medida no permitirá el diagnóstico de una proporción de los pacientes con posible DM después de un IAM⁷⁹. Todo estos hallazgos dejan sin resolver cuando es necesario una SOG, o cuando la glucemia al ingreso o la glucemia en ayunas durante el IAM podría permitir el diagnóstico de DM de novo.

Otro aspecto relevante es que no está determinado cuál es el momento ideal para la realización de la SOG tras el IAM, bien durante la hospitalización, en una fase precoz, o más tardíamente tras el alta del paciente. La principal objeción para la realización precoz de la SOG es la frecuente situación subyacente de estrés que puede determinar una hiperglucemia y/o resistencia a la insulina que podrían afectar a los resultados. Este inconveniente no es tal para autores como Norhammar y cols.⁹⁴ para los cuales las alteraciones en el MHC diagnosticadas, en base a la glucosa ayunas y una SOG, en la fase aguda están relacionadas más con la disfunción de las células beta que con la hiperglucemia de estrés. Apoyando estos datos, los investigadores del estudio GAMI²²¹ confirman que la SOG realizada en pacientes con IAM al alta hospitalaria aporta información relevante sobre la situación glucometabólica a largo plazo. Del mismo modo, Lankisch y cols.²²⁴ encuentran que la SOG realizada antes del alta es un test fiable para identificar a aquellos pacientes con alteraciones del MHC, ya que todos los sujetos que presentaron alteraciones de la glucemia durante la hospitalización y tras la normalización de la CPK, fueron diagnosticados de DM tras una nueva SOG a los tres meses. Por el contrario, se ha afirmado que la fase de hospitalización es un periodo demasiado precoz para la realización de la SOG ya que la elevada prevalencia de las alteraciones del MHC

(46,9%) evidenciadas de este modo, no se pudo confirmar en la mitad de estos pacientes cuando se les repitió el test a los tres meses (24,9%)²²⁵.

Los inconvenientes anteriormente referidos de la SOG han centrado la atención en el posible papel diagnóstico de la HbA1c^{2,32} ya que es un marcador de estado glucometabólico a largo plazo que puede mejorar la identificación de los pacientes con mayor riesgo de alteración del MHC. Desafortunadamente, la consideración aislada de la HbA1c no cuenta con la aceptación general como criterio diagnóstico. En 2010, como consecuencia del uso generalizado de la HbA1c estandarizada a través del National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)²²⁶, la ADA aceptó finalmente un valor de HbA1c $\geq 6,5\%$ como un criterio diagnóstico adicional para la DM².

La ventajas de la HbA1c frente a la prueba de SOG radican en su determinación en una sola muestra sanguínea y que no requiere que el sujeto esté en ayunas. En los últimos años, la validez de la HbA1c como método de cribado de la DM también ha sido estudiada. Así, algunos estudios sugieren que la HbA1c podría no ser adecuada^{204,227}, mientras que otros sugieren lo contrario^{228,229}. De este modo de la Hera y cols.²²², en un estudio en pacientes con coronariopatía, observan que la determinación de la HbA1c sólo permitía el diagnóstico de algunos casos adicionales de DM de novo confirmados por la SOG. Sin embargo, a pesar de esta relativa baja aportación, la inclusión de la HbA1c aporta valor en un modelo de riesgo de DM y por tanto la considera como un marcador útil para optimizar el uso de la SOG.

A pesar de las consideraciones anteriores, no siempre los responsables de los cuidados de los pacientes con IAM son totalmente conscientes de la dimensión del problema de la DM no conocida que en muchas ocasiones puede pasar desapercibida. Adicionalmente, aquellos pacientes que fallecen precozmente o en los que mantienen un estado de estrés sostenido derivado de un infarto extenso y/o comorbilidad severa subyacente, no son evaluados mediante una SOG. Todas estas razones contribuyen a que no es infrecuente que durante la hospitalización por un IAM, no se establezca ni descarte sistemáticamente la existencia de una alteración del MHC, privando al paciente, en el primero de los casos, de un control glucometabólico precoz con el consiguiente impacto pronóstico a largo plazo.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

De acuerdo con las consideraciones anteriores, la determinación sistemática y precoz de la HbA1c puede tener un papel relevante en la caracterización diagnóstica y pronóstica en los pacientes con IAM. Para verificar este papel de la HbA1c, el propósito del presente estudio fue dirigido a satisfacer los siguientes objetivos:

Objetivo principal:

Verificar la hipótesis de que la determinación de la HbA1c al ingreso de los pacientes con IAM tiene utilidad en los siguientes aspectos:

- Posibilita la identificación de la DM novo en los pacientes que ingresan por IAM.
- Caracterización pronóstica de los pacientes que presentan un IAM. Este valor pronóstico puede ser particular atendiendo a que los pacientes presenten DM conocida, o bien esta sea diagnosticada de novo, o bien en los que no se establezca el diagnóstico de DM.
- Constituye una variable independiente asociada a la aparición al año de cualquier alteración del MHC y, especialmente, la DM.

Objetivos secundarios:

- Conocer la prevalencia de DM entre los pacientes que presentan un IAM en nuestra área de salud de la Región de Murcia.
- Estudiar la asociación entre el valor de la HbA1c al ingreso y la posterior aparición de DM en el seguimiento convencional de los pacientes sin alteración del MHC previa.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Población de Estudio

Estudio observacional, prospectivo y longitudinal de los pacientes que ingresaron en la Unidad Coronaria del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) con el diagnóstico de IAM. El periodo de estudio comprende desde Enero de 1999 hasta Enero de 2008 (Figura 3.1). Cuando el paciente ingresaba en más de una ocasión con dicho diagnóstico, solo se consideró el primer episodio. Se excluyó a todos los pacientes en los que el IAM ocurrió durante un procedimiento de revascularización coronaria, percutáneo o quirúrgico.

3.2. Criterios diagnósticos de IAM

El diagnóstico de IAM se estableció según la definición de la ESC/ACC²³⁰ por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: Dolor torácico típico de isquemia con una duración mayor a 30 minutos y de características opresivas; Incremento de la fracción MB de la creatinasa (CK-MB) dos veces su valor normal y/o de la troponina T; y cambios electrocardiográficos que indicaran isquemia o necrosis miocárdica.

3.3. Recogida de datos

Todos los datos recogidos fueron obtenidos de la entrevista clínica realizada al paciente y fueron completados, y/o contrastados, con los obtenidos de sus familiares y/o acompañantes, incluidos los servicios de atención extrahospitalaria. Los antecedentes personales fueron confirmados mediante la revisión de la historia clínica o informes previos cuando existía un antecedente de ingreso previo por IAM o cualquier otra causa.

De forma prospectiva al ingreso de todos los pacientes se rellenó un cuadernillo de recogida de datos (Anexo I). Entre otras, se recogieron edad, sexo, variables demográficas (incluida la dirección y, al menos, dos posibles contactos telefónicos), talla, peso y perímetro abdominal (que se midió por encima de la espina iliaca anterosuperior), factores de riesgo cardiovascular (antecedente de DM,

hipertensión arterial, dislipemia y hábito tabáquico). Igualmente, se recogieron antecedentes de interés tales como existencia de enfermedad cardiovascular (arteriopatía periférica, ictus, angina o infarto previos), insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras comorbilidades. Respecto a la situación del paciente al ingreso se recogió la existencia de insuficiencia cardiaca (Clase Killip)²³¹, tensión arterial y frecuencia cardiaca. Los datos analíticos, incluyeron ionograma, creatinina, determinaciones seriadas de marcadores de necrosis miocárdica (Fracción MB de la Creatincinasa [CK-MB] y troponina T), glucemia y HbA1c. Se prestó especial interés a las características del ECG inicial (elevación o no del segmento ST, frecuencia, ritmo y localización del infarto). Respecto al tratamiento, se recogió la existencia o no de tratamiento cardiovascular previo, tratamientos administrados inmediatamente antes a la hospitalización o tras la misma, incluida la reperfusión farmacológica o intervencionista.

3.4. Seguimiento de la población del estudio

Se realizó un seguimiento del paciente, durante su estancia en la Unidad Coronaria y el resto de hospitalización, y se recogieron los tratamientos recibidos, incluida la revascularización diferida, complicaciones y la mortalidad precoz y hospitalaria. Las complicaciones mecánicas consideradas fueron rotura del septo, pared libre o músculos papilares. Entre las complicaciones hemorrágicas mayores se consideraron la presencia de hemorragia digestiva, hemorragia retroperitoneal, hemorragia del punto de punción que requirió intervencionismo, y a todas aquellas con inestabilidad hemodinámica y necesidad de transfusión de hemoderivados.

Tras el alta, todos los pacientes fueron seguidos para conocer su situación vital y posibles posteriores hospitalizaciones y su causa, cardiológica u otras. En todos los casos se intentó constatar si habían desarrollado alguna alteración del MHC, fundamentalmente DM. Adicionalmente se seleccionó una muestra aleatoria de los pacientes ingresados en el periodo de enero de 2006 a enero de 2008 para realizarles un estudio más exhaustivo de su MHC. Los pacientes fueron citados al año de haber presentado el IAM y se les realizó una entrevista clínica, determinación analítica y una SOG.

De esta forma podemos dividir en dos fases el seguimiento de los pacientes:

- **Seguimiento convencional a largo plazo (Figura 3.1):** El seguimiento de los pacientes, se realizó mediante la aplicación informática Selene y de la plataforma denominada *Ágora Plus* del Servicio Murciano de Salud. La plataforma *Ágora Plus* se trata de un programa que gestiona la Historia Clínica electrónica de cada paciente y que permite integrar toda la información que dispone el sistema sanitario, incluida la atención primaria. Utilizando las herramientas habituales del sistema Selene y la plataforma *Ágora* se pudo revisar la historia clínica de cada paciente prestando atención a los informes clínicos, tratamientos prescritos e igualmente analíticas realizadas tanto en atención primaria como en posibles ingresos hospitalarios posteriores. Cuando se disponía de una analítica se estudiaba de forma detallada la glucemia, HbA1c y posible SOG realizadas. Mediante este sistema se pudo constatar aquellos pacientes que durante este periodo habían sido diagnosticados de DM y/o tomaban algún tratamiento antidiabético (insulina o antidiabéticos orales).

En el caso que no disponer información, se intentó localizar a los pacientes y se les entrevistó de forma telefónica. En el caso de que se hubiera producido su fallecimiento, si este se produjo durante una subsiguiente hospitalización se obtuvo información mediante el programa informático *Ágora*. Si el fallecimiento fue a nivel extrahospitalario se consultó a sus familiares, cuando estos respondieron al contacto telefónico, si eran conocedores de que su familiar se le hubiese diagnosticado o recibiera tratamiento antidiabético de cualquier tipo.

- **Estudio exhaustivo del MHC al año del ingreso en un subgrupo del estudio (Figura 3.1):** De todos los pacientes ingresados durante el presente estudio, entre aquellos que lo hicieron desde Enero 2006 hasta Enero 2008, que no refirieron DM conocida ni fueron diagnosticados de DM de novo (en la hospitalización o tras el alta), se seleccionó a la mitad de los mismos para una evaluación exhaustiva del MHC transcurrido el año de su alta. La selección se realizó de forma aleatoria mediante la aplicación del paquete informático utilizado. La mitad no seleccionada para evaluación se les sometió a una encuesta telefónica para conocer su situación vital, tratamientos y la existencia de un posible diagnóstico ulterior a su ingreso de cualquier alteración del MHC.

Los pacientes para su evaluación exhaustiva fueron citados para la determinación de sus medidas antropométricas (peso, talla y perímetro abdominal), conocer su situación clínica, estilo de vida y tratamientos. De esta manera, en todos los pacientes se rellenó un cuadernillo de recogida de datos (Anexo II). Así mismo, se les practicó un analítica que incluyó, entre otras determinaciones, glucosa plasmática, HbA1c, insulinemia, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos (TAG), determinación de marcadores de riesgo cardiovascular (Lipoproteína A) e inflamatorios (Proteína C Reactiva), hemograma y coagulación. Además, a todos los pacientes se les realizó una SOG mediante la administración de 75 gramos de glucosa tras 12 horas de ayuno.

3.5. Clasificación y definición de la población estudiada

Para cumplir los objetivos del presente estudio los pacientes que ingresaron por un IAM fueron considerados como con *DM previamente conocida* en el caso del paciente conocía haber sido diagnosticado de DM, o en ausencia de tal conocimiento recibía tratamiento antidiabético en el momento del ingreso ya fuera con insulina o antidiabéticos orales. En caso contrario los pacientes se consideraron como *sin DM conocida*. Por otro lado se definió como *DM de novo* cuando un paciente sin DM conocida presentó un valor de HbA1c > 6,5%. Para apoyar este criterio además se consideraba la presencia de hiperglucemia ya fuera en ayunas o de forma ocasional en al menos una determinación. Los valores considerados fueron:

- Hiperglucemia ocasional ≥ 200 mg/dl en al menos dos valoraciones transcurridas las primeras 12 h de su ingreso
- Hiperglucemia en ayunas ≥ 140 mg/dl en, al menos, 2 ocasiones tras las primeras 48 h de evolución incluidos los días de estancia en planta

A fines de su comparación, y de forma esquemática, los pacientes fueron considerados en los siguientes grupos: 1) Pacientes sin DM conocida ni evidencia de alteración del MHC y 2) Pacientes con DM previamente conocida y 3) pacientes diagnosticados de DM de novo (Figura 3.1). Para algunas comparaciones los pacientes con DM conocida y los diagnosticados de novo fueron considerados conjuntamente como un grupo de pacientes de DM.

Los pacientes sometidos a una evaluación exhaustiva del MHC, de acuerdo a los resultados de la SOG fueron clasificados (Figura 3.1), siguiendo los criterios de 2010 de la ADA², en 3 grupos:

1) Metabolismo normal de la glucosa: Glucemia basal < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) y glucemia tras SOG < 140 mg/dl (7,8 mmol/l).

2) Estado prediabético:

- *Alteración de la glucosa en ayunas (AGA):* Glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl (5,5 a 6,9 mmol/l) y glucemia tras SOG < 140 mg/dl (7,8 mmol/l).
- *Intolerancia a la glucosa (ITG):* Glucemia tras SOG entre 140 y 199 mg/dl (7,8 a 11,0 mmol/l).

3) Diabetes Mellitus: Glucemia en ayunas \geq 126 (7 mmol/l) y/o glucemia tras SOG \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Todos los criterios referidos, incluida la realización de la SOG, requirieron que el paciente se encontrará en situación estable y descartadas cualquiera de las siguientes circunstancias: dolor persistente y/o recurrencia de dolor isquémico, arritmias, incluida la taquicardia sinusal superior a 90 lpm, cualquier signo de insuficiencia cardiaca, o cuadro infeccioso agudo o crónico.

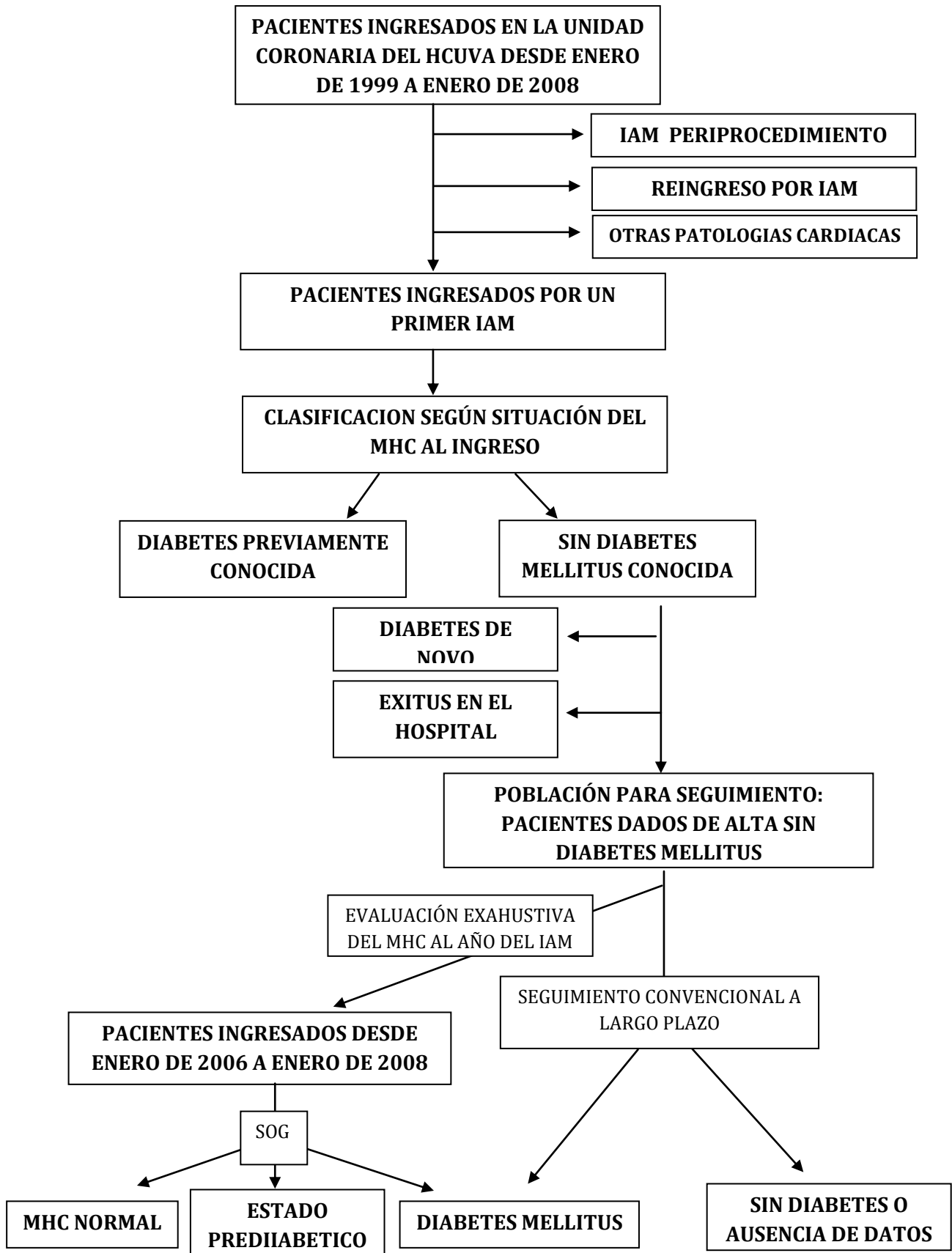


Figura 3.1: Diagrama de flujo, cronograma y clasificación de la población del estudio

3.6. Determinación de la Hemoglobina glicosilada

La determinación de la HbA1c se realizó mediante el sistema *Bio-Rad VARIANT™ II TURBO HbA1c Kit - 2.0*. Este kit mide de forma porcentual de los niveles de hemoglobina A1c en sangre humana utilizando la cromatografía líquida de alta resolución por intercambio iónico (HPLC) y de esta forma se consigue la separación cromatográfica de la HbA1c en un cartucho de intercambio catiónico. La separación se optimiza para eliminar interferencias procedentes de variantes de la hemoglobina, A1c lábil y hemoglobina carbamilada.

La precisión de *VARIANT II TURBO HbA1c Kit - 2.0* se evaluó en un estudio basado en la directriz EP5-A2 del Instituto de estándares clínicos y de laboratorio (CLSI), "Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods" (Evaluación del grado de precisión de métodos de medida cuantitativos).

3.6.1. Principios del procedimiento de medida

Bio-Rad *VARIANT II TURBO HbA1c Kit - 2.0* utiliza los principios de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) por intercambio iónico. Las muestras se diluyen automáticamente en la estación de muestreo de *VARIANT II TURBO* (Sampling Station; VSS) y se inyectan en el cartucho de análisis. Las dos bombas de la estación cromatográfica de *VARIANT II TURBO* (Chromatographic Station; VCS) crean un gradiente de tampones programado de fuerza iónica creciente en el cartucho, donde las hemoglobinas se separan en función de sus interacciones iónicas con el material del cartucho. Después, las hemoglobinas así separadas atraviesan la célula de flujo del fotómetro, donde se miden los cambios de absorbancia a 415 nm. Un filtro adicional a 690 nm corrige la absorbancia de fondo.

El software de gestión de datos clínicos *VARIANT II TURBO Clinical Data Management (CDM™)* realiza una reducción de los datos en bruto recogidos de cada análisis. Se utilizan dos niveles de calibración para ajustar los valores de HbA1c calculados. Para cada muestra, el software CDM genera un informe con los tiempos de retención de los picos detectados y un cromatograma. El pico de A1c aparece sombreado. Esta área se calcula utilizando un algoritmo de Gauss modificado

exponencialmente que excluye las áreas de picos de A1c lábil y hemoglobina carbamylada del área de picos de A1c.

3.6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas con distribución normal son presentadas como media y desviación estándar (DE) y las de distribución no normal como mediana y rango intercuartílico (RIC). Las variables con distribución normal fueron comparadas entre grupos mediante el test de t-Student y aquellas con distribución no normal mediante la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas son presentadas como números y/o porcentajes y fueron analizadas utilizando tablas de contingencia y chi-cuadrado.

La selección de la muestra para estudio exhaustivo del MHC se realizó mediante el programa estadístico utilizado. Para determinar si los pacientes seleccionados eran representativos de la población general durante el periodo del estudio referido, se compararon las características al ingreso de los pacientes evaluados y no evaluados.

Con el fin de analizar la sensibilidad y la especificidad de algunas variables para determinar la capacidad de detección de las diferentes alteraciones del MCH se utilizaron las curvas ROC (Receiving Operator Curves).

En los análisis de regresión logística realizados (mortalidad y para la aparición de DM al año y durante el seguimiento convencional a largo plazo) se incluyeron las variables que presentaron diferencias significativas en el análisis bivariado y aquellas con relevancia clínica, atendiendo a evidencias previas, aunque no existieran diferencias.

Con el objetivo de estudiar el valor pronóstico de la HbA1 al ingreso se realizaron las curvas de Kaplan-Meier. Se utilizó el cuartil superior en el caso de los grupos No DM y DM de novo. Para los pacientes con DM previamente conocida se utilizó como punto de corte el valor de la HbA1c mayor o menor de 7% según se ha utilizado previamente en la literatura^{232,233}.

Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$ y se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15.0.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

4. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, desde enero de 1999 hasta enero de 2008, ingresaron en la Unidad Coronaria del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) 1.795 pacientes por un IAM, excluyendo cualquier ulterior ingreso de un mismo paciente en el referido periodo.

4.1. Caracterización de los pacientes en cuanto a la presencia de Diabetes Mellitus durante la hospitalización

Entre todos los pacientes, 622 (34,7%) presentaban DM previamente conocida. En los 1.173 pacientes restantes, en 159 (8,8%) casos se estableció el diagnóstico de DM de novo mediante un valor de HbA1c mayor o igual a 6,5%, por lo que 1.014 (56,5%) pacientes ingresados por IAM no presentaban ninguna alteración aparente del MHC (Figura 4.1). De estos 1.014 pacientes, durante la hospitalización, en la unidad coronaria o en planta, fallecieron 63 pacientes. De esta forma, fueron 951 los pacientes potencialmente objeto del presente estudio, es decir aquellos que ingresaron por IAM, sin diagnóstico previo ni de novo de DM y que sobrevivieron al evento coronario.

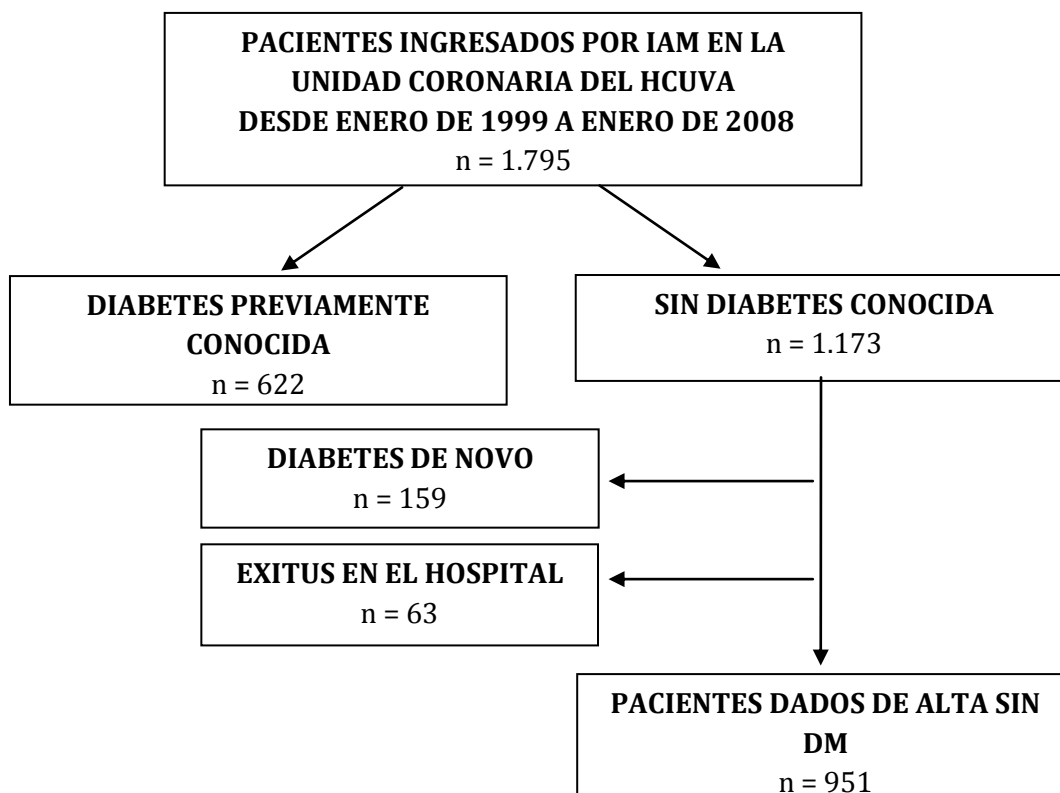


Figura 4.1: Diagrama de flujo de la población del estudio

4.2. Características de la población global

Las características de los 1.795 pacientes ingresados con el diagnóstico de IAM en el periodo del estudio se recogen pormenorizadamente en la tabla 4.1. Entre los datos más relevantes, el 75 % eran varones y la edad media fue aproximadamente de 64 años, con casi un 25% de pacientes con una edad igual o superior a 75 años. En cuanto a sus antecedentes personales, la DM conocida se documentó en el 34,7% de los pacientes.

Tabla 4.1: Algunas características de la población general (n = 1.795) al ingreso

Edad (años)	64,3 ± 12,7
Pacientes ≥ 75 años	23,7
Sexo femenino	24,5
Perímetro abdominal (cm, mediana [RIC])	29 [26 - 32]
IMC (kg/m ² , mediana [RIC])	100 [95 - 108]
Antecedentes	
Diabetes mellitus	34,7
Hipertensión arterial	56,5
Hipercolesterolemia	47,1
Hábito tabáquico activo	38,2
IAM previo	9,4
Ictus previo	9,6
Arteriopatía previa	7,7
Insuficiencia renal crónica	2,5

*Datos expresados en porcentajes, excepto si se expresan las unidades.
IMC: Índice de Masa Corporal.*

Al ingreso, los pacientes se presentaron con un retraso de 100 minutos de mediana, la mayor parte de los pacientes, casi el 90%, lo hicieron con un IAM con elevación del segmento ST y la localización anterior del infarto fue algo superior al 40%. Un 30% de los pacientes presentaron algún grado de insuficiencia cardiaca evaluado como superior a la clase Killip I, mientras el 4,5% ingresó con shock cardiogénico. El valor promedio de la HbA1c fue de 6,7% y de la glucemia de casi 11 mmol/l. Estos y otros datos relativos a los índices indirectos de extensión del IAM se recogen en la tabla 4.2.

Tabla 4.2: Situación al ingreso de la población general, glucemia, HbA1c e índices indirectos del tamaño del infarto

Retraso al ingreso (min, mediana [RIC])	100 [25 - 180]
Infarto con elevación del segmento ST	87,9
Infarto de localización anterior	40,8
Frecuencia Cardíaca (lpm)	78,7 ± 24,2
Tensión arterial sistólica (mmHg)	134,7 ± 30,7
Tensión arterial diastólica (mmHg)	78,2 ± 18,4
Clase Killip	
I	70
II	16
III	9,5
IV	4,5
Glucemia al ingreso (mmol/l)	10,7 ± 5,5
HbA1c al ingreso	6,7 ± 1,67
Pico de la CPK (ng/dl)	1.913,5 ± 1.924,3
Valor máximo de CK - MB (ng/ml)	213,1 ± 232,4
Valor máximo de Troponina T (ng/ml)	19,5 ± 41
Fracción eyección Ventrículo izquierdo	48,2 ± 9,9

*Datos expresados en porcentajes excepto si se expresan las unidades.
CPK: Creatinfosfoquinasa; CK-MB: Fracción MB de la creatincinasa.*

Respecto a los diferentes tratamientos recibidos por la población global, casi un 80% de los pacientes recibió tratamiento de reperfusión, de los cuales en las dos terceras partes se llevó a cabo mediante intervencionismo coronario inmediato tras el ingreso. Igualmente, una alta proporción de pacientes recibió tratamiento con ácido acetilsalicílico y/o clopidogrel. Otros tratamientos habitualmente indicados, tales como betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y estatinas se administraron en torno al 80% de los pacientes. La extensión de la enfermedad coronaria evidenciada en la coronariografía mostró, al menos, 2 vasos en más de la mitad de los casos (Tabla 4.3). Una vez realizado el tratamiento de reperfusión se consiguió un flujo TIMI igual o superior a II en un 90% de los casos.

Tabla 4.3: Tratamiento, coronariografía y estrategia de reperfusión en la población general

Tratamiento con:	
Ácido acetilsalicílico	97,2
Clopidogrel	79,9
Beta-bloqueantes	76,8
IECA	79,6
Estatinas	83,9
Tratamiento de reperfusión al ingreso	77
Angioplastia primaria	53,5
Fibrinólisis	19,9
Coronariografía	83,5
≥ 2 vasos	52,1
≥ 3 vasos	23,2
Minutos hasta Angioplastia percutánea (mediana, [RIC])	150 [100 - 240]
Flujo TIMI tras ICP	
0	5,8
I	3,1
II	6,8
III	84,1

Datos expresados en porcentajes excepto si se expresan las unidades.

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

En lo referente a las complicaciones, un alto porcentaje de los pacientes presentó alguna durante su estancia en la Unidad Coronaria. Entre estas complicaciones, la insuficiencia cardiaca, Killip clase III y IV, se documentaron en el 9 y el 11%, respectivamente. La ocurrencia de ictus de cualquier tipo estuvo próxima al 1,5%, y las hemorragias mayores se documentaron en algo más del 5% de los pacientes. La mortalidad hospitalaria fue del 11%, en su mayor parte durante su estancia en Unidad Coronaria. Estos y otros datos se recogen de forma más detallada en la tabla 4.4.

Tabla 4.4: Complicaciones presentadas y mortalidad en la población general

Clase Killip en la evolución	
I	63,7
II	15,4
III	9,5
IV	11,4
Complicaciones mecánicas*	1,4
Bloqueo Aurículo-Ventricular	6,6
Complicaciones Hemorrágicas mayores**	5,4
Ictus	1,4
Isquémico	0,9
Hemorrágico	0,5
Angor postinfarto	4,1
Reinfarto	1,4
Mortalidad	
Primeras 24 horas	2,8
Hospitalaria	11,6
12 meses	15,2
Durante el seguimiento	33,5

Datos expresados en porcentajes, excepto si se expresan las unidades.

** Incluyen la rotura del septo, pared libre o músculos papilares;*

*** Incluyen la hemorragia digestiva, hemorragia retroperitoneal, hemorragia del punto de punción y a todas aquellas con inestabilidad hemodinámica y necesidad de transfusión de hemoderivados.*

4.3. Características de los pacientes con Diabetes Mellitus previamente conocida, Diabetes Mellitus de novo y sin Diabetes Mellitus

De acuerdo a los criterios referidos en la metodología, entre la población sin DM previamente conocida identificamos 159 pacientes que cumplían criterios de DM de novo. Al comparar a los pacientes de acuerdo a su consideración como con DM conocida, DM de novo y sin DM, estos últimos presentaron menor edad que los pacientes con DM conocida o de novo, aunque las diferencias solo alcanzaron significación estadística en el caso de los pacientes sin DM (63 frente 67 años). De forma similar, los pacientes con DM conocida presentaron más frecuentemente diferentes comorbilidades que los pacientes sin DM o con DM de novo. Además, los pacientes con DM de novo con respecto a aquellos sin DM presentaron en mayor

porcentaje hipertensión arterial, infarto o ictus previo. Las diferencias entre los pacientes sin DM y aquellos clasificados con DM de novo o DM conocida fueron estadísticamente significativas, en cuanto a que los pacientes con DM presentaban un mayor perímetro abdominal e IMC. Estos y otros datos se encuentran reflejados en la tabla 4.5.

Tabla 4.5: Características basales de acuerdo a su clasificación

	No DM (n = 1.014)	DM conocida (n = 622)	DM de novo (n = 159)
Edad (años)	62,6 ± 13,5	67,3 ± 10,4‡	64,2 ± 12,8
Sexo femenino	20	31,8‡	24,5
Perímetro abdominal	96 [92 - 106]	106 [102 - 111]‡	104 [100 - 110]‡†
IMC (kg/m ² , mediana [RIC])	26 [24 - 29]	30 [25 - 31]‡	28 [24 - 31]‡†
Antecedentes			
Hipertensión arterial	51,2	65,4‡	56‡†
Hipercolesterolemia	34,1	55‡	40,3†
Hábito tabáquico activo	43	29,5‡	41,5†
Infarto de miocardio previo	14,5	22‡	6,9‡†
Ictus previo	4,7	14,8‡	7,1‡†
Arteriopatía periférica	2,4	14,3‡	3,1†
Insuficiencia Renal	2,2	7,1‡	3,1†

Datos expresados en porcentajes.

‡ *Diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DM conocida o de novo frente a pacientes sin DM.*

† *Diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DM conocida y DM de novo.*

Igualmente, se evidenciaron ciertas particularidades entre los diferentes grupos en cuanto a las características al ingreso. De esto modo, los pacientes con DM conocida ingresaron en menor proporción con elevación del segmento ST y con un mayor retraso desde el inicio de los síntomas que los otros dos grupos de pacientes. A este respecto, a pesar de que los pacientes con DM de novo y sin DM presentan una mediana idéntica de 100 min, la diferencia con los pacientes con DM conocida, cuya mediana es de 120 min, solo alcanzó significación estadística con los pacientes sin DM. Ambos grupos de pacientes con DM, conocida y de novo, presentaron respecto a los pacientes sin DM, niveles significativamente mayores de glucemia y HbA1c al ingreso. Respecto a los índices indirectos del tamaño del IAM, el pico de

CK-MB fue menor en los pacientes con DM conocida comparado tanto con los pacientes sin DM como con los pacientes con DM de novo, mientras la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue igualmente menor en las referidas comparaciones. Estos y otros datos se recogen en la tabla 4.6.

Tabla 4.6: Datos al ingreso de los pacientes sin DM, con DM conocida y DM de novo

	No DM (n = 1.014)	DM conocida (n = 622)	DM de novo (n = 159)
Retraso al ingreso (min, mediana [RIC])	100 [50 - 180]	120 [60 - 225]‡	100 [60 - 180]
Infarto con ascenso del segmento ST	91,5	85‡	94†
Infarto de localización anterior	40,4	40,7	43,4
Clase Killip			
I	77,2	73,3	57,4‡†
II	12,1	14,5	21,2‡†
III	5	6,9	16,6‡†
IV	4	6,3	5‡†
Glucemia al ingreso (mmol/l)	7,9 ± 2,7	15,1 ± 6,2‡	11,5 ± 5,07‡†
HbA1c al ingreso	5,6 ± 0,5	8,2 ± 1,7‡	7,3 ± 0,7‡†
Tensión arterial sistólica (mmHg)	133,5 ± 29,9	136,6 ± 31,6	135,7 ± 32,1
Frecuencia cardiaca (lpm)	76,3 ± 24,9	81,9 ± 23,2‡	81,7 ± 20,1
Valor pico de Troponina T (ng/ml)	18,5 ± 33,8	18,8 ± 41,4	26,6 ± 74,4‡†
Valor pico creatinina-MB (ng/ml)	214 ± 237,8	156 ± 155,2‡	205,2 ± 195,6†
Fracción de eyección ventrículo izquierdo	48,3 ± 9,8	43,7 ± 11,8‡	47,7 ± 10,5†

Datos expresados en porcentajes excepto si se expresan las unidades.

‡ *Diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DM conocida o de novo frente a pacientes sin DM.*

† *Diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DM conocida y DM de novo.*

En cuanto al tratamiento administrado, fue alta la tasa de antiagregantes recibida por los tres grupos y casi cercana al 100%. Los pacientes con DM conocida recibieron con menor frecuencia beta-bloqueantes aunque de forma más frecuente

IECAS en comparación con los pacientes sin DM. Aproximadamente dos tercios de los pacientes de cada grupo recibió tratamiento de reperfusión al ingreso, aunque a los pacientes con DM conocida se les realizó en menor porcentaje con respecto a los no DM. De forma paralela, los pacientes con DM conocida tuvieron de forma significativa mayor número de lesiones multivaso que el resto de los dos grupos (Tabla 4.7) y mayor retraso en la apertura del vaso.

Tabla 4.7: Tratamiento, estrategia de reperfusión y coronariografía de los pacientes atendiendo a su clasificación como no DM, DM conocida, o DM de novo

	NO DM (n = 1.014)	DM conocida (n = 622)	DM de novo (n = 159)
Tratamiento con:			
Ácido Acetilsalicílico	97,4	96,8	100
Clopidogrel	69,1	71,5	87,5‡
Beta-bloqueantes	81,2	69‡	62,5
IECA	76,3	81,8‡	93
Estatinas	83,6	84,2	93,8‡
Tratamiento de reperfusión al ingreso	75,3	69,9‡	81,3
Angioplastia Primaria	51,6	48	50
Fibrinólisis	20,6	18,4	31,3
Coronariografía	84	82,5	81,3
≥ 2 vasos	43,3	68,6‡	61,5
≥ 3 vasos	16,5	35,9‡	15,4†
Minutos hasta angioplastia (mediana, [RIC])	150 [100 - 220]	180 [120 - 300]‡	175 [107 - 240]‡
Flujo TIMI tras ICP			
≥ 2	91,5	89,4	92

Datos expresados en porcentajes excepto si se expresan las unidades.

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

‡ Diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DM conocida o de novo frente a pacientes sin DM.

† Diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DM conocida y DM de novo.

En la evolución los pacientes con DM conocida presentaron mayor tasa de insuficiencia cardiaca, casi el 50% desarrollaron algún grado, con un 30% de pacientes con Killip III-IV (Tabla 4.8). Además, los pacientes con DM de novo tuvieron significativamente mayor porcentaje de insuficiencia cardiaca con respecto a los pacientes sin DM. La tasa de complicaciones presentada fue similar entre los

tres grupos, aunque discretamente mayor para los pacientes con DM de novo. Estos pacientes presentaron casi un 9% de algún grado de bloqueo aurículo-ventricular y un 2,3% de ictus. La mortalidad fue mayor para los pacientes con DM, conocida y de novo, con respecto a aquellos sin DM y cercana al 50% durante todo el seguimiento.

Tabla 4.8: Complicaciones presentadas y mortalidad de los pacientes atendiendo a su clasificación como no DM, DM conocida o de novo

	NO DM (n = 1.014)	DM conocida (n = 622)	DM de novo (n = 159)
Killip evolución			
I	71,5	51‡	62,6‡†
II	14,1	17,7‡	14,5
III	5,8	15,4‡	11,5‡
IV	8,6	15,9‡	11,5
Complicaciones mecánicas*	1,7	1,1	0,8
Bloqueo aurículo-ventricular	6	7,2	8,4
Complicaciones hemorrágicas mayores**	5,6	5	6,1
Ictus:	1,3	1,4	2,3
Hemorrágico	0,6	0,3	0,8
Isquémico	0,7	1,1	1,5
Angor post-IAM	3,9	5,1	0,8†
Re-infarto	1,2	1,8	2,3
Mortalidad acumulada			
Hospital	9	16‡	14‡
12 meses	11	21‡	17‡
Seguimiento	26	45‡	31‡†

Datos expresados en porcentajes

‡ Diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DM conocida o de novo frente a pacientes sin DM.

† Diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DM conocida y DM de novo.

* Incluyen rotura del septo, pared libre o músculos papilares.

** Incluyen la hemorragia digestiva, hemorragia retroperitoneal, hemorragia del punto de punción y a todas aquellas con inestabilidad hemodinámica y necesidad de transfusión de hemoderivados.

4.4. Seguimiento convencional a largo plazo de la población dada de alta sin diagnóstico de Diabetes Mellitus previamente conocida o diagnosticada de novo

De entre todos los pacientes ingresados, tras la exclusión de los fallecidos, los diagnosticados de DM previamente conocida y de los diagnosticados de novo durante el ingreso, a los 951 restantes dados de alta (Figura 4.2) se les realizó un seguimiento convencional de aproximadamente unos 7 años de duración (mediana 6,95 años [RIC: 3,2 - 8,9 años]). En 126 casos (13,3%) se confirmó el diagnóstico de DM al constatar que mantenían un tratamiento antidiabético, en otros 766 casos no conocían haber sido diagnosticados de DM ni refirieron estar siendo tratados, mientras que en los restantes 59 casos (6,2%) no dispusimos de datos suficientes para documentar o descartar la existencia de algún grado de alteración de la glucemia (25 casos por fallecimiento y ausencia de información sobre su situación antes del fallecimiento; 20 casos por no haber podido ser localizados mediante la metodología utilizada, y en 14 casos por no disponer de información fiable pese a la confirmación de la situación vital). Para el propósito del presente subanálisis, los referidos 59 pacientes “perdidos” no han sido considerados.

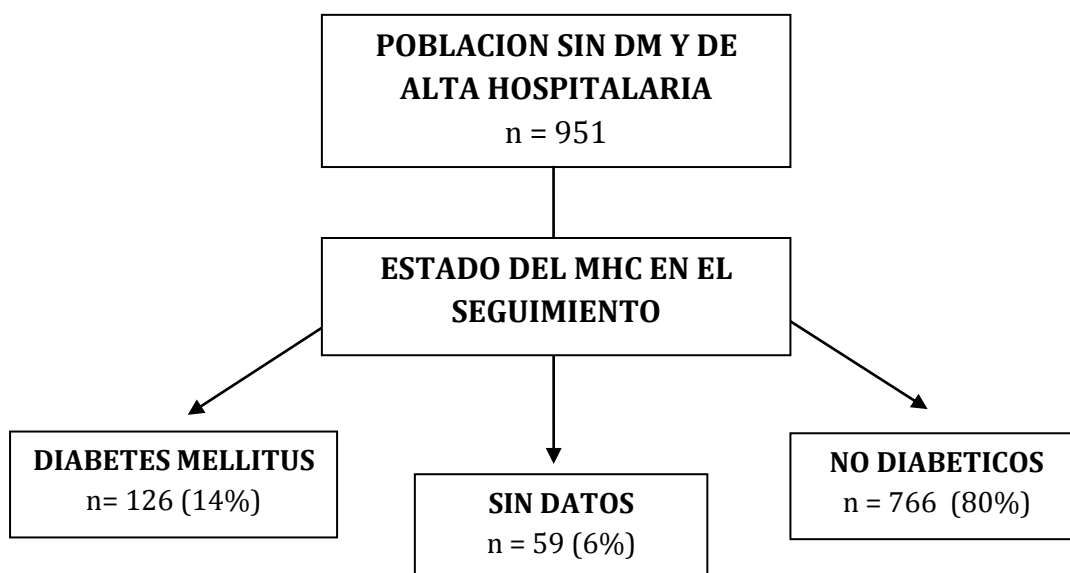


Figura 4.2: Clasificación de la población sin DM y dada de alta según su MHC

Las principales características de los pacientes según la aparición de DM se encuentran reflejadas en la tabla 4.9. Los pacientes que desarrollaron DM en el periodo de seguimiento, respecto a los que no lo hicieron, fueron en ausencia de diferencias en la proporción de mujeres y antecedentes de interés, de menor edad (59 frente a 62 años). El perímetro abdominal fue mayor de forma significativa para los pacientes que desarrollaron DM y de forma paralela también lo fue el IMC. No hubo diferencias en la localización del IAM ni en el retraso al ingreso.

Tabla 4.9: Algunas características de los pacientes al ingreso según la aparición de DM en el seguimiento

	APARICIÓN DE DM		p
	No (n = 766)	Si (n = 126)	
Edad (años)	62,2 ± 13,5	58,8 ± 10,5	0,007
Sexo femenino	19,2	16,7	0,5
Perímetro abdominal (cm, mediana [RIC])	97 [93 - 99]	106 [101 -112]	0,04
IMC (kg/m ² , mediana [RIC])	27 [24 - 29]	28 [26 - 31]	0,02
Antecedentes			
Hipertensión arterial	50,1	58,7	0,07
Dislipemia	45,1	54	0,06
Hábito tabáquico activo	42	59,5	0,001
IAM previo	14,2	14,3	0,9
Ictus previo	5,4	9,5	0,06
Arteriopatía periférica	4,5	1,6	0,13
Insuficiencia Renal	3,7	1,6	0,2
Retraso al ingreso	50 [90 - 160]	59 [90 - 150]	0,9
Infarto con ascenso del segmento ST	91,4	93,7	0,4
Infarto de localización anterior	41,6	39,7	0,7

Datos expresados en porcentaje excepto si se expresan las unidades.

IMC: Índice de masa corporal.

En relación a la situación del metabolismo de la glucosa, los pacientes con desarrollo de DM presentaron en su ingreso mayores niveles de glucemia (153 frente a 137 mg/dl) y de HbA1c (5,8 frente a 5,6%). No hubo diferencias entre ambos grupos en los valores máximos de CK-MB ni en la fracción de eyección del

ventrículo izquierdo, aunque sí que se evidenció una tendencia a un mayor pico de Troponina T en el grupo de pacientes con aparición de DM (Tabla 4.10).

Tabla 4.10: Datos al ingreso e índices indirectos del infarto de los pacientes según la aparición de DM en el seguimiento

	APARICIÓN DE DM		P
	No (n = 766)	Si (n = 126)	
Killip			
I	81,6	79,4	0,55
II	12,8	14,3	0,6
III	3,8	5,6	0,3
IV	1,8	0,8	0,2
Tensión arterial sistólica (mmHg)	135,1 ± 28,4	137,1	0,5
Frecuencia cardiaca (lpm)	75,8 ± 26	74,9 ± 17	0,7
Glucemia al ingreso (mmol/L)	7,6 ± 2,2	8,5 ± 2,74	< 0,001
HbA1c al ingreso	5,6 ± 0,5	5,8 ± 0,5	< 0,001
Valor pico de Troponina T (ng/ml)	17,1 ± 34,6	24,3 ± 31,3	0,07
Valor pico de creatinina - MB (ng/ml)	203,6 ± 227	219,5 ± 218,3	0,45
Fracción de eyección ventrículo izquierdo	49,5 ± 8,9	48,7 ± 9,8	0,36

Datos expresados en porcentaje excepto si se expresan las unidades.

Respecto al tratamiento recibido durante la hospitalización no hubo diferencias entre los pacientes que desarrollaron o no DM, así como tampoco en la estrategia de reperfusión realizada. Los pacientes que desarrollan DM tuvieron de forma significativa mayor afectación multivaso en la coronariografía y el tiempo hasta la apertura del vaso también fue mayor, mediana de 170 minutos. Estos y otros datos se exponen de forma detallada en la tabla 4.11.

Tabla 4.11: Tratamiento, estrategia de reperfusión y coronariografía de los pacientes atendiendo a la aparición de DM en el seguimiento

	APARICIÓN DE DM		P
	No (n = 766)	Si (n = 126)	
Tratamiento con:			
Ácido acetilsalicílico	98,7	96,8	0,11
Clopidogrel	73,1	69,8	0,48
Beta-bloqueantes	86,1	87,1	0,8
IECA	79,6	79,4	0,27
Estatinas	87,5	89,7	0,48
Tratamiento de reperfusión al ingreso			
Angioplastia Primaria	50	61,1	
Fibrinólisis	20,7	16,7	
Coronariografía			
≥ 2 vasos	41,2	51	0,05
≥ 3 vasos	15,4	18,2	0,45
Minutos hasta angioplastia percutánea (mediana, [RIC])	150 [93,7 - 230]	170 [120 - 250]	0,01
Flujo TIMI tras ICP			
≥ 2	91,1	91,3	0,9

Datos expresados en porcentajes excepto si se expresan las unidades.

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ICP Intervencionismo coronario percutáneo.

No hubo diferencias en la aparición de complicaciones durante la evolución en la unidad coronaria o durante la hospitalización, salvo mayor aparición de angor postinfarto en los pacientes sin desarrollo de DM. El tiempo de seguimiento fue menor para los pacientes que desarrollaron DM y la mortalidad durante el seguimiento fue similar (18 frente a 20%, respectivamente) (Tabla 4.12).

Tabla 4.12: Complicaciones presentadas y mortalidad de los pacientes atendiendo a la aparición de DM en el seguimiento

	APARICIÓN DE DM		P
	No (n = 766)	Si (n = 126)	
Clase Killip en la evolución			
I	76,9	76,2	0,86
II	14,9	10,3	0,5
III	4,7	11,1	0,04
IV	18,4	12,7	0,15
Complicaciones mecánicas*	4,4	4	0,8
Bloqueo Aurículo-Ventricular	4,6	5,6	0,6
Complicaciones Hemorrágicas mayores**	0,4	0,8	0,53
Ictus	0,4	1,6	0,2
Hemorrágico	0,1	0,8	
Isquémico	0,3	0,8	
Angor postinfarto	4,4	0,8	0,05
Reinfarto	1	0	0,25
Seguimiento (días mediana [RIQ])	2.843 [2.227 - 3.724]	2.390 [861 - 3.320]	0,001
Mortalidad			
12 meses	3,5	0,8	0,1
Seguimiento	20	18,2	0,3

Datos expresados en porcentajes excepto si se expresan las unidades.

** Incluyen rotura del septo, pared libre o músculos capilares.*

*** Incluyen a la hemorragia digestiva, hemorragia retroperitoneal, hemorragia del punto de punción y a todas aquellas con inestabilidad hemodinámica y necesidad de transfusión de hemoderivados.*

4.4.1. Variables asociadas a la aparición de Diabetes Mellitus a largo plazo

Se realizó un análisis de regresión multivariable para conocer las variables que al ingreso por un IAM se asociaron de forma independiente con la aparición de DM. En el modelo ajustado por factores de confusión, la HbA1c al ingreso (OR: 2,62, IC (95%): 1,7 - 4,3, $p < 0,001$), la glucemia al ingreso (OR: 1,009, IC (95%): 1,004 - 1,01, $p < 0,001$) y la edad (OR: 0,97, IC (95%): 0,95 - 0,98, $p < 0,001$), se asociaron de forma independiente con la aparición de DM transcurrido un largo periodo tras un IAM (Figura 4.3).

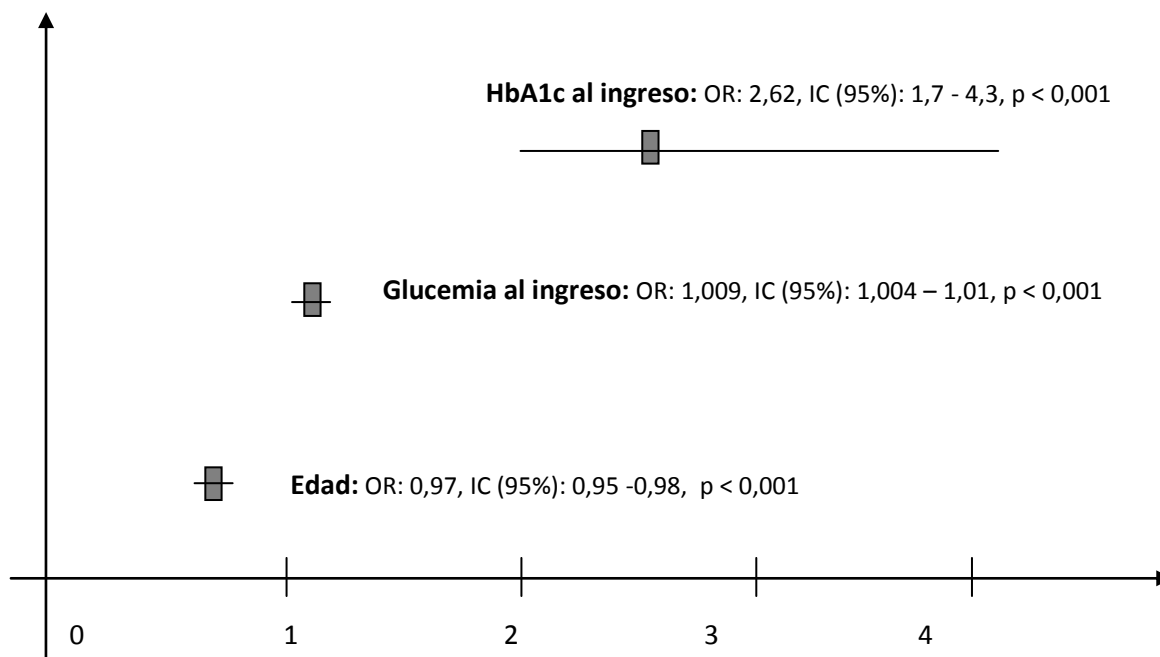


Figura 4.3: Variables al ingresos asociadas con la aparición de DM a largo plazo

4.5. Valor pronóstico de la HbA1c tras un Infarto Agudo de Miocardio

4.5.1. Curvas de supervivencia de la población atendiendo a la presencia del grado de alteración del Metabolismo Hidrocarbonado y a los niveles de HbA1c

En el análisis de supervivencia observamos como una HbA1c al ingreso elevada se asocia a una mayor mortalidad en cada uno de los grupos de alteración del MHC. Las curvas de supervivencia según el nivel de corte para la HbA1c al ingreso para los pacientes sin DM, DM previamente conocida y DM de novo son presentadas en las figuras 4.4, 4.5 y 4.6 respectivamente.

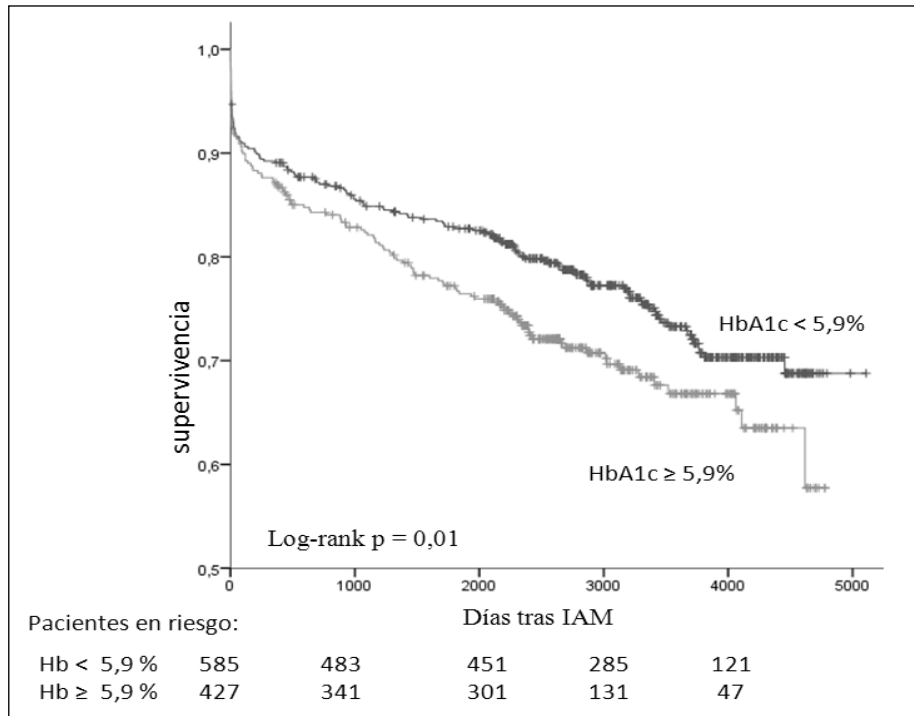


Figura 4.4: Curvas de supervivencia para los pacientes sin DM atendiendo a los niveles de HbA1c al ingreso

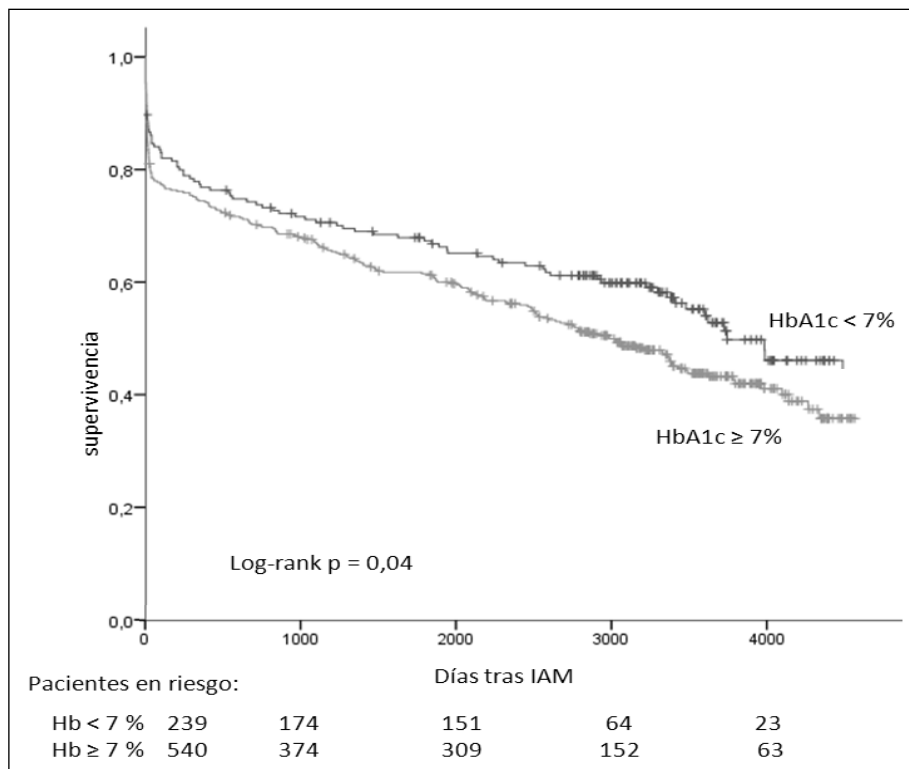


Figura 4.5: Curvas de supervivencia para los pacientes con DM previamente conocida atendiendo a los niveles de HbA1c al ingreso

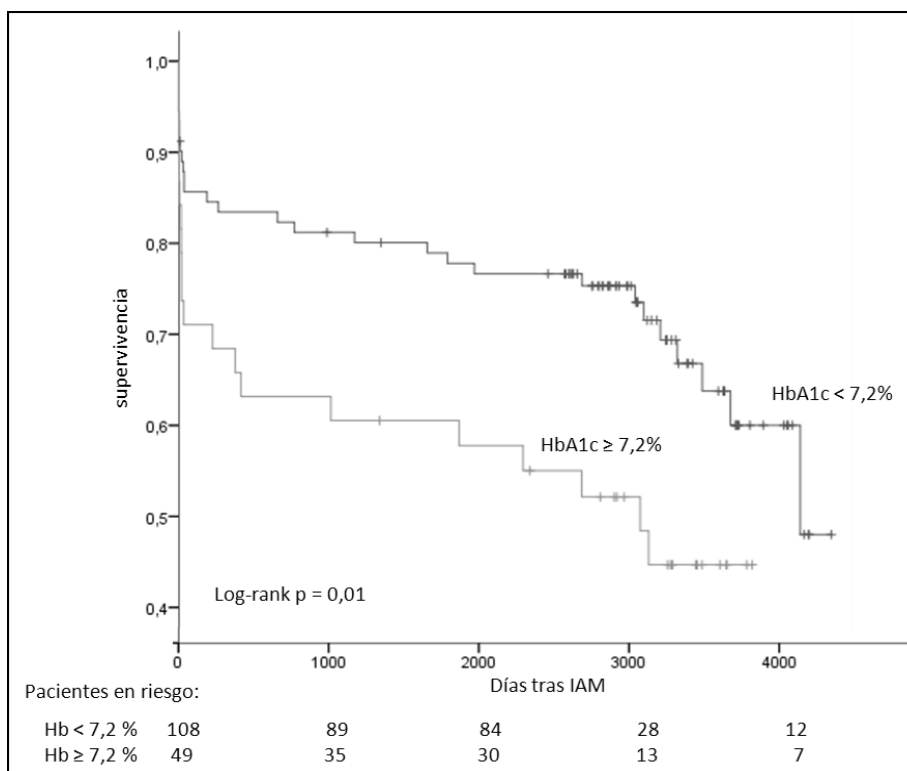


Figura 4.6: Curvas de supervivencia para los pacientes con DM novo atendiendo a los niveles de HbA1c al ingreso

4.5.2. Variables asociadas a la mortalidad a corto y largo plazo para los pacientes con Diabetes Mellitus previamente conocida, Diabetes Mellitus de novo y sin Diabetes Mellitus

Al realizar un análisis de regresión logística encontramos que la HbA1c, entre otras variables, aparece asociada independientemente con la mortalidad a largo plazo para los pacientes sin DM (OR: 1,1, IC 95%: 1,02 – 1,22), para los pacientes con DM previamente conocida (OR: 1,1, IC 95%: 1,01 – 1,32) y para aquellos con diagnóstico de DM de novo (OR: 1,73, IC 95%: 1,19 – 2,51). Los resultados detallados este análisis se exponen en la tabla 4.13.

Tabla 4.13: Análisis de regresión logística para la mortalidad para los pacientes sin DM, con DM previamente conocida y para los DM de novo

	30 días	Seguimiento
NO DM^a		
Edad (por año)	1,05 (1,02 - 1,08)	1,08 (1,06 - 1,1)
Antecedente hipertensión arterial	2,28 (1,18 - 4,40)	-
Antecedente de insuficiencia renal	-	5,31 (2,4 - 11,78)
Clase Killip > II	4,0 (1,99 - 8)	2,9 (1,7 - 5,01)
Fracción de eyección	0,9 (0,87 - 0,93)	0,95 (0,93 - 0,97)
Tensión arterial sistólica (por cada 10 mmHg)	0,88 (0,79 - 0,97)	-
Localización anterior del infarto	2,66 (1,35 - 5,25)	-
Glucemia al ingreso (mmol/l)	1,11 (1,01 - 1,22)	-
HbA1c	-	1,1 (1,02 - 1,22)
DM PREVIAMENTE CONOCIDA^b		
Edad (por cada año)	-	1,1 (1,07 - 1,12)
Sexo femenino	2,9 (1,5 - 5,4)	-
Antecedente de hipertensión arterial	-	1,76 (1,13 - 2,74)
Antecedente de ictus previo	-	2,46 (1,35 - 4,49)
Antecedente de insuficiencia renal	-	2,44 (1,01 - 5,84)
Clase Killip > II	3,49 (1,9 - 6,5)	2,11 (1,2 - 3,67)
Fracción de eyección	0,88 (0,85 - 0,91)	0,96 (0,95 - 0,98)
Tensión arterial sistólica (por cada 10 mmHg)	0,89 (0,77 - 0,94)	0,89 (0,82 - 0,953)
Localización anterior del infarto	2,36 (1,2 - 4,6)	-
Glucemia al ingreso (mmol/l)	1,11 (1,05 - 1,16)	-
Reperusión	-	0,61 (0,39 - 0,95)
HbA1c	-	1,2 (1,1 - 1,32)
DM DE NOVO^c		
Edad (años)	1,09 (1,02 - 1,17)	1,12 (1,06 - 1,16)
Clase Killip > II	11,45 (2,27 - 57,6)	3,83 (0,89 - 16,31)
Fracción de eyección	-	0,93 (0,88 - 0,98)
Tensión arterial sistólica (por cada 10 mmHg)	0,73 (0,57 - 0,94)	-
Glucemia al ingreso (mmol/l)	1,25 (1,09 - 1,42)	-
Localización anterior del IAM	-	5,27 (1,88 - 14,71)
HbA1c	-	1,73 (1,19 - 2,51)

a Ajustado por sexo, antecedentes personales (insuficiencia renal, arteriopatía, ictus e infarto previo), frecuencia cardiaca al ingreso, valor máximo de CK-MB, IAM con elevación del segmento ST y si se realiza terapia de reperusión.

b Ajustado por antecedentes personales (infarto previo, arteriopatía), frecuencia cardiaca al ingreso, valor máximo de CK-MB e infarto con elevación del ST.

c Ajustado por sexo, antecedentes personales (hipertensión, insuficiencia renal, arteriopatía, ictus e infarto previo), IAM con elevación del segmento ST, frecuencia cardiaca al ingreso, valor máximo de CK-NB y por si se realiza terapia de reperusión.

4.6. Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado al año del Infarto Agudo de Miocardio: Papel de la HbA1c

Para satisfacer el objetivo principal de presente estudio entre todos los pacientes que ingresaron, durante el periodo de enero de 2006 a enero de 2008, se seleccionaron a todos los pacientes dados de alta sin diagnóstico de DM y una vez transcurridos 12 meses de la misma, para realizarles una evaluación exhaustiva del MHC. Dicha selección incluyó a 537 pacientes, 55 de los cuales fallecieron durante el ingreso. De los 482 restantes, 147 presentaban DM conocida y en otros 46 casos se estableció el diagnóstico de DM de novo. De esta forma los pacientes potencialmente objeto de evaluación del MHC fueron 289, de los cuales 146 fueron asignados aleatoriamente, mediante una aplicación informática, para la evaluación de su MHC al año del alta (Figura 4.7).

De los 146 pacientes la evaluación no se pudo realizar en 8 casos: un fallecimiento antes del año, cinco denegaron participar y dos porque habían sido diagnosticados de DM. Por lo tanto el estudio se llevó a cabo en 138 pacientes. Respecto a la situación vital del grupo no evaluado, de estos 143 pacientes, 3 habían fallecido y en otros 5 se había establecido el diagnóstico de DM tras su alta, por lo que fueron 135 pacientes los que se compararon.

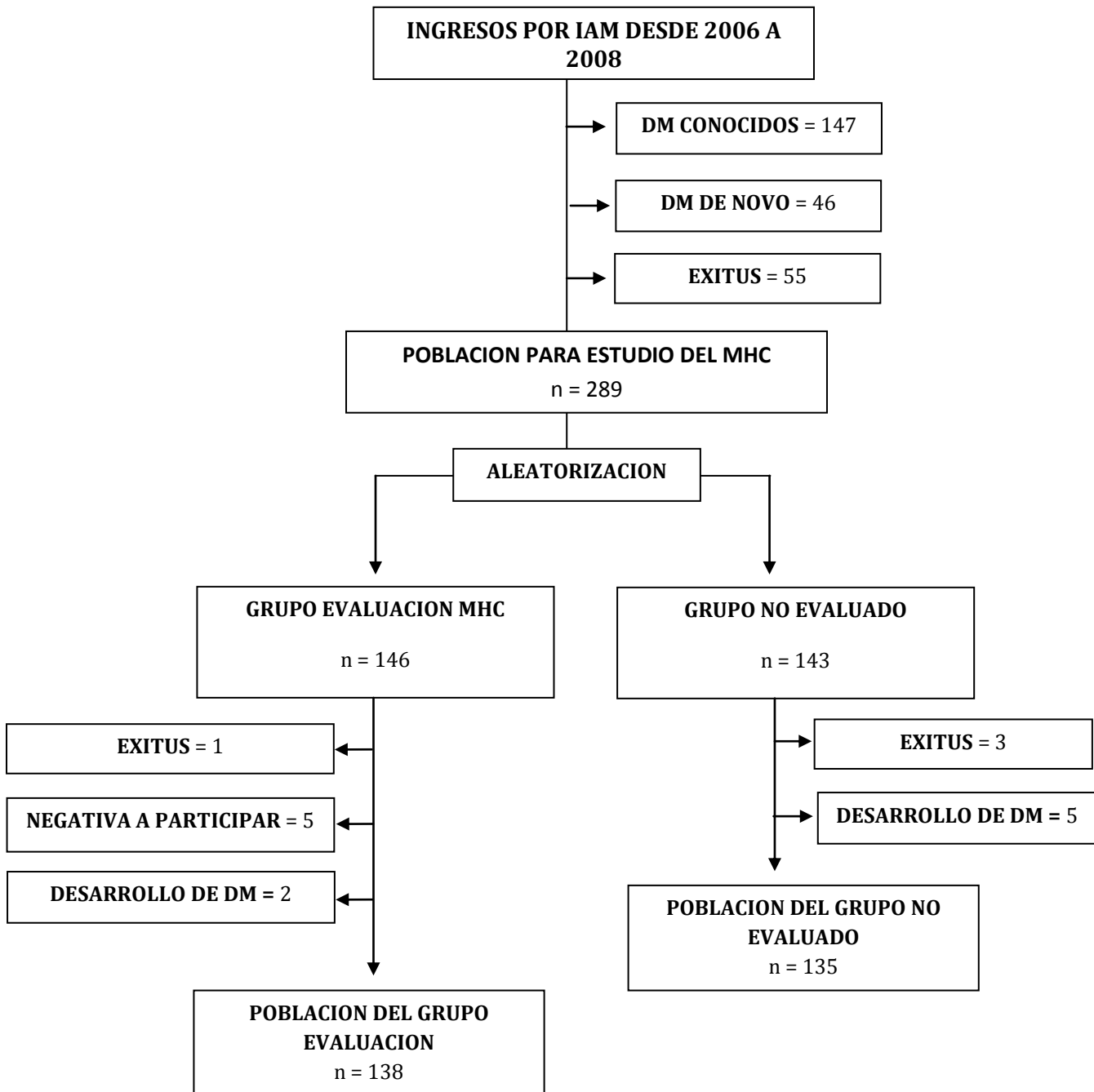


Figura 4.7: Árbol de selección de los pacientes para evaluación exhaustiva del MHC

4.6.1. Características de la población evaluada

Para evaluar su representatividad de la población global, las principales características de los 138 pacientes seleccionados se compararon con las de los 135 pacientes no asignados aleatoriamente a evaluación exhaustiva del MHC. Ambos grupos mostraron características similares en la edad, porcentaje de hombres, antecedentes personales, IMC (Tabla 4.14). Igualmente, la presentación con elevación del segmento ST y la localización anterior del infarto fue similar.

Tabla 4.14: Características de la población seleccionada para evaluación del MHC

	No evaluados n = 135	Evaluación MHC n = 138	P
Edad (años)	62 [52 - 74]	60 [52 - 69]	0,19
Sexo femenino	17	19,6	0,56
Retraso al ingreso (min, mediana [RIC])	90 [50 - 90]	90 [50 - 90]	0,6
Perímetro abdominal (cm, mediana [RIC])	99 [94 - 106]	98 [93 - 106]	0,4
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	28 [26 - 30]	29 [26 - 31]	0,21
Antecedentes			
Hipertensión	54,1	53,3	0,78
Hipercolesterolemia	45,9	48,5	0,48
Hábito tabáquico activo	44,3	41,3	0,37
Infarto de miocardio	17	13	0,42
Ictus	6,7	4,3	0,18
Arteriopatía periférica	3,7	2,2	0,28
Insuficiencia Renal	5,2	0	0,007
Infarto con elevación del segmento ST	88	91	0,42
Infarto de localización anterior	40,3	32,6	0,32

*Datos expresados en porcentajes excepto que se expresen las unidades.
Las variables cuantitativas se muestran como mediana y rango intercuartílico.*

Entre ambos grupos de pacientes no hubo diferencias en la situación hemodinámica ni en la clasificación Killip al ingreso. La glucemia y HbA1c como marcadores de la situación metabólica de la glucemia y los valores máximos de troponina T, CK-MB y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como marcadores indirectos de la afectación miocárdica fueron similares en ambos grupos (Tabla 4.15).

Tabla 4.15: Situación al ingreso, glucemia, HbA1c e índices indirectos del tamaño del infarto

	No evaluados n = 135	Evaluación MHC n = 138	P
Tensión arterial sistólica (mmHg)	130 [110 - 150]	136 [70 - 83]	0,27
Frecuencia cardiaca (lpm)	60,7 [70 - 83]	70 [61,2 - 83]	0,8
Clase Killip al ingreso			
I	85,2	83,2	0,32
III-IV	3,7	3,6	0,46
Valor pico de CK - MB (ng/ml)	133 [63 - 259]	93 [43 - 249]	0,04
Valor pico de Troponina T (ng/ml)	4,1 [2 - 8,2]	3,4 [1,4 - 6,7]	0,07
Glucemia al ingreso (mmol/l)	7,4 [6,2 - 8,5]	6,94 [6, - 8,4]	0,23
HbA1c al ingreso	5,9 [5,5 - 6,1]	5,8 [5,5 - 6,2]	0,27
Fracción eyección del ventrículo izquierdo	55 [45 - 55]	55 [45 - 58]	0,54

Datos expresados en porcentajes excepto que se expresen las unidades. Las variables cuantitativas se muestran como mediana y rango intercuartílico.

CK-MB: Fracción MB de la creatinina.

4.6.2. Características y estado del Metabolismo Hidrocarbonado de la población evaluada

De los 138 pacientes estudiados, 38 presentaron un MHC normal y 100 (72,5%) algún tipo de alteración (Figura 4.8). Con la realización de la SOG, 38 (27,5%) pacientes fueron clasificados como con AGA, 39 (28,3%) con IG y 23 (16,7%) con DM.

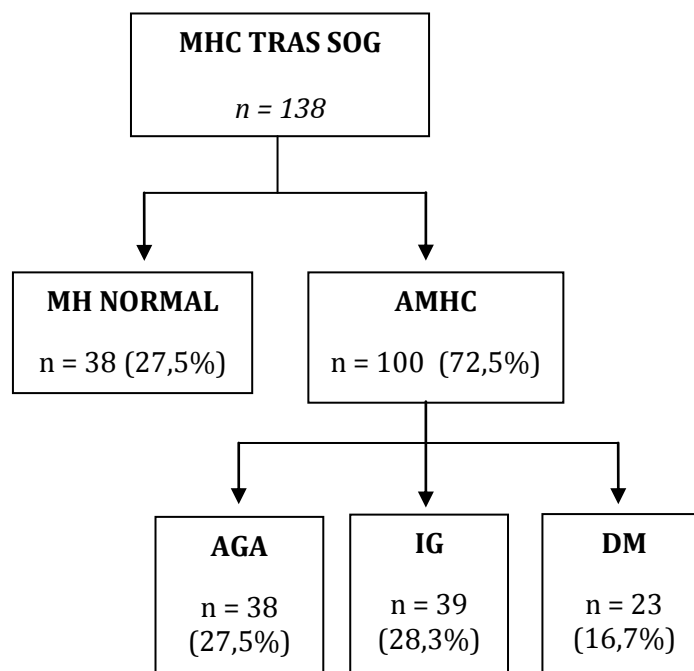


Figura 4.8: Distribución de las alteraciones del MHC tras una SOG

No existieron diferencias significativas entre los distintos grados de alteración del MHC en el momento del ingreso en cuanto al sexo, antecedentes de HTA, hipercolesterolemia, enfermedad vascular no coronaria, IMC o fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Las principales diferencias detectadas se encontraron en una mayor edad para los pacientes con DM y el perímetro abdominal que fue mayor para los pacientes con estado prediabético y DM con respecto a aquellos con MHC normal. Por el contrario, en el momento de la revisión, no existieron diferencias entre los grupos en el IMC (Tabla 4.16). Los pacientes con DM presentaron de forma significativa mayor tasa de ictus previo e ingresaron en insuficiencia con mayor frecuencia con respecto a los pacientes con MHC normal. Las principales diferencias detectadas se encontraron en la glucemia y HbA1c al ingreso, siendo estos valores significativamente mayores en los pacientes con DM y prediabetes con respecto al grupo del MHC normal, diferencias igualmente significativas entre los pacientes con DM y aquellos con prediabetes (Tabla 4.16).

Tabla 4.16: Características de los pacientes según su MHC

	MHC normal n = 38	Estado prediabético n = 77	DM n = 23
Edad (años)	59 [45 – 63]	59 [50,7- 67]	64 [57 – 74]‡
Sexo masculino	76,3	83	78,3
IMC (Kg/m ²)	28 [25 – 30]	29 [27 – 31]	28 [25 – 31]
Perímetro abdominal (cm)	97 [93 – 107]	104 [97 -109]‡	105 [102 – 110]‡
Antecedentes de			
Hipertensión arterial	36	56	63
Hipercolesterolemia	58	45,5	45
Hábito tabáquico activo	44,7	40	30
Infarto previo	22	8‡	19
Ictus previo	0	2,7	3,8††
Arteriopatía previa	2,8	2,7	0
Insuficiencia renal crónica	0	0	0
Killip al ingreso			
I	94,6	81,6	77,3‡
II	2,6	14,5‡	18,2‡
III- IV	2,6	3,9	4,5
Fracción eyección ventrículo izquierdo	54,5 [45 – 56]	55 [45 – 60]	53 [43 – 58]
HbA1c al ingreso	5,6 [5,4 – 6]	5,9 [5,6 – 6,2]‡	6,2 [5,8 – 6,3]††
Glucemia al ingreso (mmol/l)	6,7 [6 - 7,3]	6,5 [6,01 – 8,1]	7,4 [7,2 – 8,9]††

Datos expresados en porcentajes excepto que se expresen las unidades. Las variables cuantitativas se muestran como mediana y rango intercuartílico.

IMC: Índice de masa corporal.

‡ Diferencias significativas con los pacientes MHC normal.

† Diferencias significativas entre DM y estado prediabético.

En cuanto a los valores de laboratorio en la revisión, los pacientes con un estado prediabético presentaban mayores niveles de insulina y menores de HDL-colesterol con respecto al grupo de metabolismo normal (Tabla 4.17). Además, los pacientes con DM presentaban significativamente mayores niveles de PCR, fibrinógeno y leucocitos en comparación al grupo de MHC normal.

Tabla 4.17: Características de los pacientes con evaluación del MHC a los 12 meses

	MHC normal n = 38	Estado prediabético n = 77	DM n = 23
IMC (Kg/m ²)	29 [25 - 31]	30 [27 - 33]	31 [28 - 33]
Insulina (μU/l)	14 [10 - 21]	16 [12 -24]‡	17 [11 - 31]
Triglicéridos (mg/dl)	103 [70 - 153]	105 [83 - 134]	106 [86 - 154]
LDL-colesterol (mg/dl)	87 [78 - 107]	90 [68 - 100]	85 [59 - 117]
HDL-colesterol (mg/dl)	48 [41 - 58]	44 [37 - 53]‡	47 [39 - 57]
Lp A (mg/dl)	32 [9 - 67]	21 [6 - 57]	44 [9 - 94]
PCR (mg/dl)	0,2 [0,1 - 0,4]	0,2 [0,1 - 0,5]	0,4 [0,2 - 0,9]‡
Fibrinógeno (mg/dl)	344 [313 - 380]	352 [305 - 398]	371 [320 - 430]‡†
Leucocitos x 10 ⁹ /l	6,3 [4,8 - 7,5]	6,8 [5,6 - 7,9]‡	7,1 [6,2 - 8,9]‡
Glucemia basal (mg/dl)	93 [89 -97]	110 [104 -112]‡	127 [118 - 136]‡†
Glucemia SOG (mmol/l)	5,7 [4,8 - 6,5]	6,22 [4,9 - 7]‡	11,9 [11,6 - 12,9]‡†
HbA1c (%)	5,7 [5,4 - 6,1]	5,9 [5,7 - 6,2]‡	6,6 [6,3 - 6,7]‡†

Las variables se expresan como mediana y rango intercuartílico.

IMC: Índice de masa corporal; LDL: Lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; Lp A: Lipoproteína A; PCR: Proteína C Reactiva.

‡ Diferencias significativas con los pacientes MHC normal.

† Diferencias significativas entre DM y estado prediabético.

4.6.3. Curvas ROC de la HbA1 y glucemia al ingreso para las alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado

En las figuras 4.9, 4.10 y 4.11, se representa la capacidad de los valores al ingreso de la glucosa, HbA1c y perímetro abdominal para detectar una alteración del MHC, incluida la diabetes de novo, al año del evento coronario. La HbA1c se mostró como la variable con mejor área bajo la curva (ABC) para la DM (ABC: 0,81, IC 95%: 0,69-0,92, $p < 0,001$), mientras para el conjunto de alteraciones del MHC consideradas como estado prediabético o para el conjunto de todas ellas el ABC de las diferentes variables fue menos marcada.

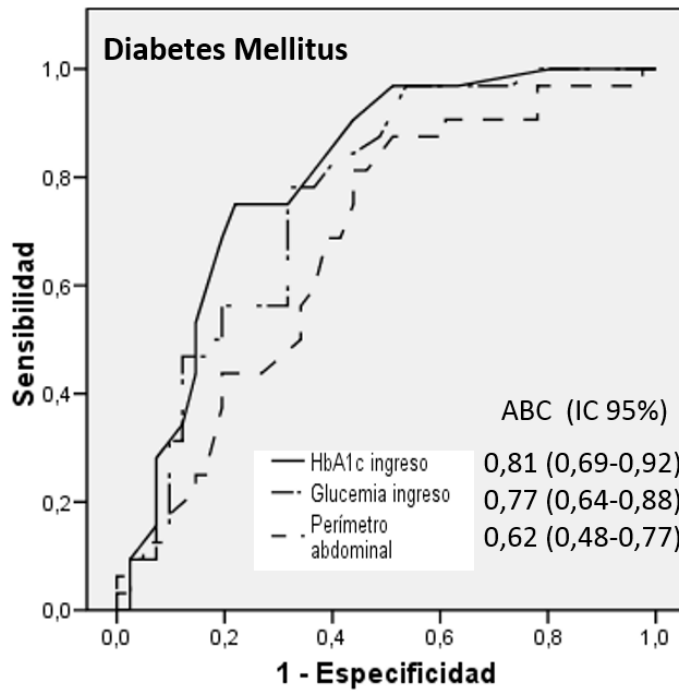


Figura 4.9: Curvas ROC de la glucosa, HbA1c y perímetro abdominal al ingreso para detectar Diabetes Mellitus después de un IAM

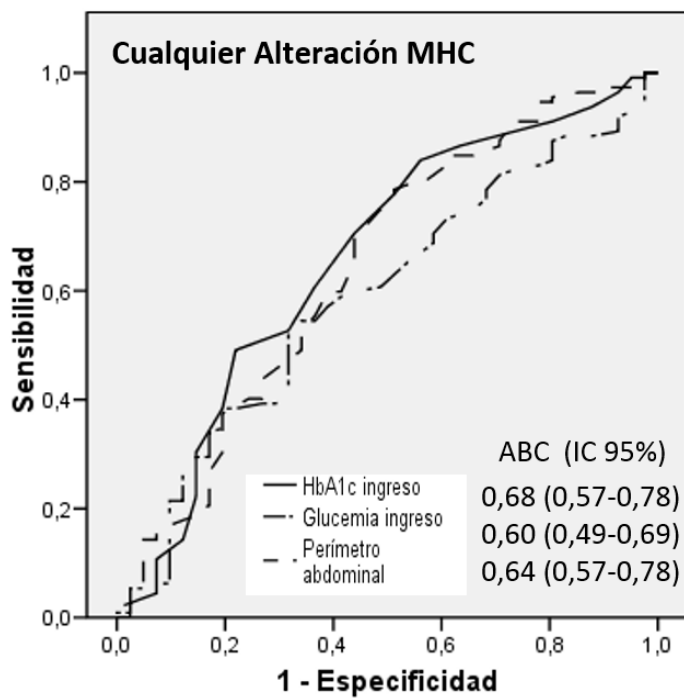


Figura 4.10: Curvas ROC de la glucosa, HbA1c y perímetro abdominal al ingreso para detectar cualquier alteración del Metabolismo Hidrocarbonado después de un IAM

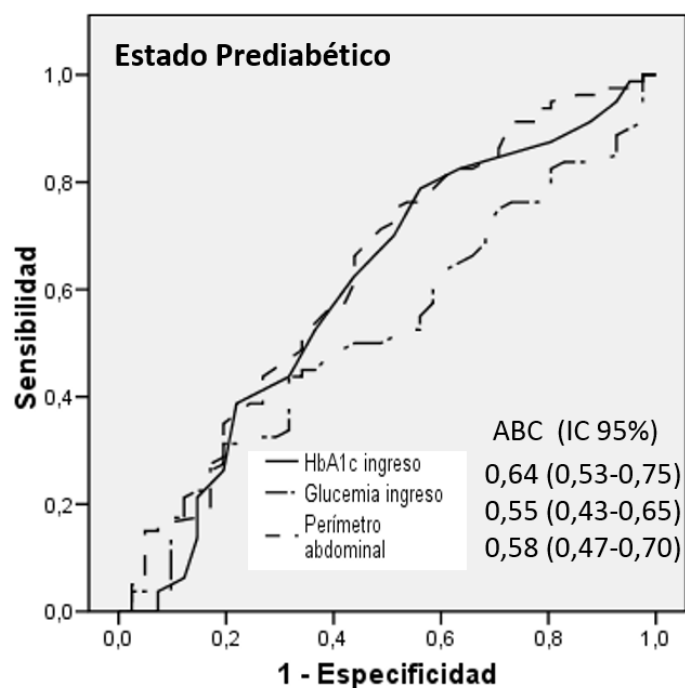


Figura 4.11: Curvas ROC de la glucosa, HbA1c y perímetro abdominal al ingreso para detectar el estado prediabético después de un IAM

4.6.4. Variables asociadas a la aparición de Diabetes Mellitus al año del Infarto Agudo de Miocardio

Se realizaron tres análisis de regresión logística distintos para estudiar las variables que al ingreso se relacionaban con un diagnóstico posterior de una alteración del MHC. Se incluyeron las variables que presentaron diferencias significativas en el análisis univariado y aquellas con relevancia clínica, atendiendo a evidencias previas, aunque no existieran diferencias. La HbA1c se asoció independientemente con el diagnóstico de DM (OR: 7,28, IC 95%: 1,65 - 32,05, $p = 0,009$) y prevalece como el único valor asociado con el diagnóstico posterior de los tres grupos de alteraciones del MHC. Los resultados de los distintos análisis se presentan en la figura 4.12.

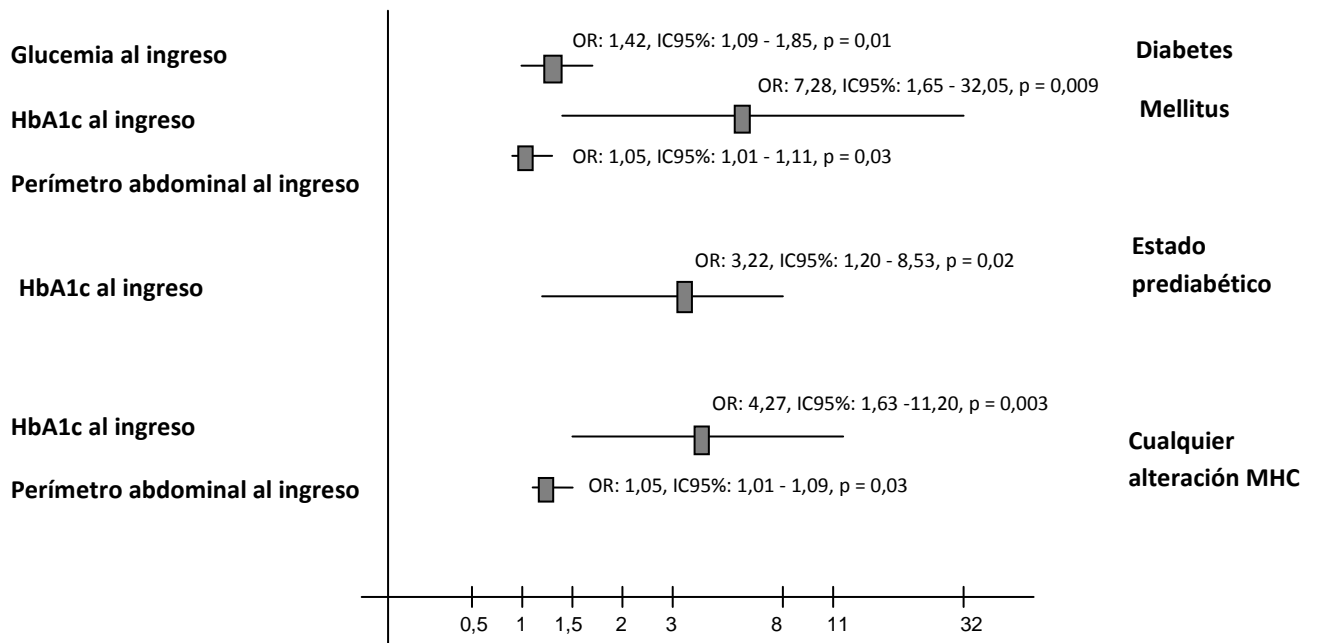


Figura 4.12: Variables al ingreso asociadas con el diagnóstico de alteraciones del MHC tras un IAM

5. DISCUSIÓN

El presente estudio confirma la alta prevalencia de las alteraciones del MHC en la Región de Murcia entre los pacientes que presentan un IAM, tanto de DM previamente conocida como la que puede ser diagnosticada de novo. Así mismo, de nuestros hallazgos se desprende la utilidad de la HbA1c en la identificación de pacientes con DM de novo cuando se considera la existencia de un valor igual o superior a 6,5%. Por último, nuestro estudio evidencia que la HbA1c en el momento del ingreso, se asocia de forma independiente con la mortalidad a largo plazo y la ulterior aparición de DM.

5.1. Características de la población e incidencia de Diabetes Mellitus previamente conocida

Entre los pacientes que ingresaron por un IAM, aproximadamente un 35% presentaba DM previamente conocida. Esta prevalencia es algo superior al 31,5% que documentamos en un estudio previo⁸⁴ y similar al 36% referido posteriormente, en ambos casos por nuestro grupo de trabajo²³⁴.

La prevalencia referida es superior a la encontrada en la mayoría de estudios en los que esta oscila entre el 11 y el 22%^{67-69,82,83,101,102,104,235}. Diferentes razones pueden explicar este mayor porcentaje de pacientes con DM en nuestro caso. En primer lugar, el aspecto epidemiológico peculiar de nuestra Región en la que la DM presenta una alta prevalencia^{24,25,217} en comparación con el resto de España. Así, en el estudio poblacional IBERICA en el que se incluyeron pacientes con IAM de 8 diferentes regiones de España, la tasa de DM conocida de la Región de Murcia, 36%, fue similar a la de la vecina comunidad de Valencia (34%) o a la de otras zonas limítrofes, mientras que esta fue menor en el resto de las regiones contempladas en el estudio, como el 19% de la comunidad Gallega⁹. En el mismo sentido, el *European Heart Survey on Diabetes and the Heart*⁷⁹ documentó una mayor tasa de DM en el área mediterránea respecto a otras regiones europeas, lo que sugiere que en nuestra población existen una serie de factores genéticos predisponentes, entre ellos una mayor obesidad²⁵, que podrían determinar esta mayor prevalencia de DM en nuestra región.

Otra razón que puede explicar la referida alta prevalencia de DM en nuestro caso es la relación entre la aparición de DM con el transcurso del tiempo especialmente en el caso de la tipo 2^{3,23}. Así, es de esperar que si la edad media de nuestra población, 65 años, es superior a la de los estudios que habitualmente documentan cifras inferiores de DM^{83,88,101,235}, sea debido a la no exclusión de pacientes de edad avanzada. En este sentido, una característica de nuestro estudio es el que los pacientes de 75 o más años constituyen casi una cuarta parte del total, mientras están representados en menor proporción, entre el 14 y 18%, en los estudios clínicos^{236,237}, o incluso, excluidos en numerosos de la pasada década²³⁸. Esta mayor proporción de pacientes mayores, y por lo tanto con una edad media relativamente alta de la población, obedece a que en el diseño de nuestro estudio no se limitó la inclusión de los pacientes por razones de edad ni por presentar infarto sin elevación del ST, una población que incluye frecuentemente pacientes de edad avanzada¹⁰³ lo que contribuye a que nuestra población sea una representación más aproximada de los pacientes con IAM en lo que se ha denominado “mundo real”. A favor de esta idea, si solo consideramos a los pacientes de nuestro registro con IAM y elevación del segmento ST, la edad media y la incidencia de DM conocida fue del 26%⁸⁴. Otra de las razones de nuestra alta prevalencia de DM puede ser el que al contrario de otros estudios^{82,103,147,239}, tampoco se excluyeron a los pacientes con deterioro hemodinámico al ingreso, una población con una prevalencia de DM que puede alcanzar el 33%¹¹². Por último, al contrario que en nuestro caso, muchos de los estudios que hemos referido han desestimado a los pacientes con mayores comorbilidades previas (antecedentes de ictus, insuficiencia renal u otros), entre los cuales suele haber una mayor proporción de pacientes con DM previamente conocida ^{82,103,225,235,240}.

Por último, otro aspecto con potencial impacto en la prevalencia de los hallazgos de factores de riesgo previamente conocidos es el enfoque específico dirigido a la identificación de las alteraciones del MHC. Así, el *Euro Heart Survey*, diseñado para conocer la prevalencia de estas alteraciones, documentó una prevalencia de DM conocida del 31,5% entre los pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo⁷⁹.

En resumen, nuestro porcentaje de DM es alto muy probablemente debido a los factores epidemiológicos de nuestra Región y a que nuestra población parece ser más representativa en cuanto a la prevalencia de DM que la mostrada en aquellos estudios en los que los pacientes con IAM pueden haber sido sesgados por diferentes razones.

5.2. Papel de la Hemoglobina glicosilada en la identificación de la Diabetes de Novo

Uno de los principales hallazgos del presente estudio es que un porcentaje significativamente alto de pacientes presentó alguna alteración del MHC previamente conocida o que esta se diagnosticara al ingreso. En nuestro caso, la identificación de la DM de novo de acuerdo a la evidencia de un valor de la HbA1c igual o mayor de 6,5%, siguiendo el criterio de la ADA³², permitió diagnosticar como “DM de novo” al 14% de nuestros pacientes sin alteraciones del MHC previamente conocidas. La utilización de este criterio en la identificación de DM de novo puede ser objeto de discusión, puesto que es posible que un porcentaje indeterminado de pacientes en los que existiera realmente una DM no diagnosticada pueden no haber alterado aún de forma significativa el nivel de glicosilación de la HbA1c por diversos factores señalados previamente^{174,176-181} y resultar así como “falsamente negativos” respecto al diagnóstico de DM. De hecho, no todos los autores consideran como criterio diagnóstico de DM el valor aislado de la HbA1c^{197,200,201}. A pesar de esta objeción, que compartimos, el criterio de un valor elevado de la HbA1c en nuestro caso identifica un subgrupo de pacientes con determinadas peculiaridades, especialmente con peor situación al ingreso y mayor riesgo con respecto a aquellos pacientes sin DM, lo que apoya su utilidad en la práctica clínica en la identificación de una alteración significativa del MHC.

Respecto a la identificación de la DM, es oportuno remarcar, como se ha comentado, el que no todos los autores utilizan el mismo criterio para su diagnóstico durante el ingreso por IAM. Así, algunos autores preconizan la realización de una SOG y de esta forma identifican un porcentaje que oscila entre un 10 a un 35% de pacientes de pacientes con DM de novo^{79,80,86,94,153,221,241-244}. Sin embargo, puede

objetarse que los valores de la glucemia pueden estar relacionados con el estrés inducido por el evento isquémico y otras restricciones derivadas de la necesidad de la estabilidad clínica del paciente junto a la baja reproducibilidad de los resultados de este test²¹⁹⁻²²². Independientemente de estas objeciones y el que la SOG sea la prueba más extendida, presenta algunas limitaciones, ya que se ha observado que cuando el diagnóstico de DM de novo se realizaba mediante el mencionado test, este no se confirmó en casi la mitad de los pacientes cuando la SOG se repitió meses después del ingreso hospitalario¹⁵³.

La DM de novo ha sido identificada, por otros autores, teniendo en consideración la glucemia al ingreso o en ayunas durante algún momento de la hospitalización^{79,85,242,245,246}. De esta forma, entre un 7 a un 15% de los pacientes son diagnosticados de DM de novo. Sin embargo, la hiperglucemia en la fase aguda del IAM es un marcador de la severidad del daño miocárdico y del estrés subsiguiente por lo que es posible que muchos de estos diagnósticos de DM de novo no sean fundados. Hipotéticamente, la hiperglicemia puede aparecer como consecuencia de un alto grado de estrés en un paciente con MHC normal o bien manifestar una alteración previa del MHC, no necesariamente en el rango de DM. Adicionalmente, en más de la mitad de los pacientes que fueron diagnosticados utilizando la glucemia durante el ingreso este diagnóstico no fue confirmado posteriormente^{79,85}.

Por último, no siempre el diagnóstico de la DM de novo se establece de acuerdo con la hiperglucemia en ayunas, ocasional o la realización de una SOG. De esta forma, Aguilar y cols.¹⁰³, establecen el diagnóstico mediante la utilización de insulina o fármacos antidiabéticos orales en los primeros días de ingreso. Este criterio puede llevar a diagnosticar pacientes que realmente no presentan DM, ya que como se ha dicho la hiperglucemia en el IAM puede obedecer a una acentuada respuesta inflamatoria con liberación de catecolaminas^{156,247,248}, lo que lleva a un estado de déficit de insulina y resistencia de su acción, que se traduce en un hiperglucemia de estrés sin que ello implique que exista una desregulación de fondo de la glucosa.

A pesar de las propuestas diagnósticas de DM, hiperglucemia, realización de una SOG y la utilización de insulina en la fase aguda, nuestro estudio evidencia que la

HbA1c al ingreso es un marcador útil y práctico para identificar a un grupo de pacientes con DM de novo. A pesar de su utilidad, no se nos oculta la limitación de que probablemente un valor de HbA1c inferior a 6,5% puede ignorar a pacientes con alteraciones de la glucosa que aún no han llevado la HbA1c al suficiente nivel de glicosilación para su diagnóstico.

5.3. Valor pronóstico de la Hemoglobina glicosilada en el Infarto Agudo de Miocardio

En nuestro estudio, de forma similar a la encontrada por otros autores^{80,145-147,151,208,210-213,249-252} hemos demostrado la asociación existente entre la HbA1c y el pronóstico de los pacientes tras un IAM. Nuestros resultados indican que la HbA1c medida en el momento del ingreso es un marcador pronóstico, independientemente de la situación metabólica, que además permite seleccionar una población de mayor riesgo. Al considerar como pacientes con DM de novo a aquellos sin DM previamente conocida y cuyo valor de HbA1c es igual o mayor a 6,5%, identificamos un grupo de pacientes con peor situación al ingreso, mayor incidencia de insuficiencia cardiaca, mayores valores pico de los biomarcadores de necrosis miocárdica y mortalidad, en ausencia de diferencias significativas en el retraso al ingreso u otras complicaciones. De forma similar a nuestros hallazgos, Blanco y cols.²⁵¹ así como otros autores^{208,249}, al estudiar un grupo de pacientes sin DM, observaron también que una HbA1c mayor de 6,5% estaba asociada entre otras variables con mayor edad, peor clase Killip al ingreso e incluso una mayor mortalidad.

A pesar de las evidencias actuales, no todos los autores encuentran este significado pronóstico de la HbA1c en el IAM^{163,207,233,253}. Una de las razones de esta discrepancia con nuestros hallazgos es el punto de corte que utilizan para la HbA1c. Así, Timmer y cols.²⁰⁷, estudian a una población con IAM utilizando como valor de referencia una HbA1c mayor o igual a 6,2% sin tener en consideración el estado metabólico de los pacientes, por lo que este valor de HbA1c podría ser relativamente bajo para una población que incluye a pacientes con DM. En un estudio posterior del mismo grupo²⁴⁹, en pacientes sin DM, la HbA1c al ingreso considerada en cuartiles, observaron que una HbA1c elevada estaba asociada con un incremento de la

mortalidad. De ambos estudios referidos se desprende la importancia de estudiar el valor pronóstico por separado de los pacientes con o sin DM, ya que los valores de corte HbA1c a tener en cuenta serán muy probablemente diferentes.

Además de la necesidad de la utilización de un valor de corte adecuado para la HbA1c, es importante considerar que el impacto de este marcador puede tener un significado diferente en los pacientes con y sin DM, conocida o no. Al contrario que en nuestro estudio, varios autores^{208,249} no encuentran valor pronóstico asociado a la HbA1c aunque el análisis se limita a pacientes sin DM conocida, aunque este resultado puede ser consecuencia de lo no exclusión ni consideración por separado de los pacientes que aún sin DM previamente conocida presentan un valor de HbA1c mayor de 6,5%.

Al igual a otros estudios^{163,249,253}, en nuestra población la HbA1c no parece tener influencia pronóstica en la mortalidad a corto plazo. Los niveles de HbA1c parecen determinar más el incremento del riesgo cardiovascular a largo plazo que la gravedad en la fase aguda de un IAM^{156,254}. Así, Timmer y cols.²⁴⁹ encontraron que la HbA1c es un predictor independiente de la mortalidad a largo plazo cuando se excluyeron del análisis a los pacientes que fallecen en los 30 primeros días.

A pesar de las limitaciones derivadas de la dificultad de la elección de un valor adecuado de la HbA1c, según nuestros resultados el metabolismo de la glucosa previo a un IAM, analizado mediante la determinación de la HbA1c, es un factor pronóstico, al mismo nivel incluso que otros factores de riesgo cardiovascular establecidos clásicamente.

5.4. Valor de la Hemoglobina glicosilada en la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus

Con nuestro estudio hemos demostrado la asociación independiente de la HbA1c con la aparición de DM tras un IAM. De esta forma, la HbA1c medida en el momento del ingreso constituye una variable independientemente asociada al desarrollo de DM u otra alteración del MHC a lo largo del tiempo. Esta asociación se ha documentado mediante dos análisis diferentes. En primer lugar, al estudiar la

aparición de DM utilizando como criterio diagnóstico la realización de una SOG en un grupo de pacientes seleccionados de forma aleatoria una vez había transcurrido un año desde el alta hospitalaria. En segundo lugar, mediante la identificación del diagnóstico de DM a través de un estudio observacional a más largo plazo. Este seguimiento se realizó mediante las herramientas de información que se utilizan en el seguimiento “habitual” de los pacientes del Sistema Murciano de Salud tanto por parte de atención primaria como por posteriores ingresos hospitalarios.

Respecto al primer análisis dirigido en un grupo seleccionado de pacientes, diferentes autores han estudiado la capacidad de la HbA1c para predecir alteraciones del MHC en un periodo reciente tras un IAM^{85,94,222,225,242} encontrando resultados similares a los nuestros. Por el contrario, hasta donde hemos podido documentar en la revisión de la literatura, hasta la fecha no hemos encontrado ningún estudio que evalúe la capacidad de la HbA1c para predecir la aparición de DM a largo plazo.

Diversos estudios han demostrado la capacidad de la glucemia y la HbA1c al ingreso para predecir alteraciones de la glucosa en un periodo inmediato tras un IAM^{94,225}, aunque existen autores^{85,154,255} que afirman que la hiperglucemia al ingreso en pacientes sin DM no refleja necesariamente una alteración del MHC no diagnosticada. Respecto a esta objeción, la ventaja de la HbA1c sobre la glucemia, es que esta última no se ve alterada por la descarga de catecolaminas y sustancias inflamatorias que se produce en la fase estrés por lo que no es reflejo de la gravedad del IAM. De esta forma, nuestro estudio concuerda con la hipótesis que proponen Husband y cols.²⁴⁷ quienes sugieren que la HbA1c podría ser un marcador que permita distinguir entre hiperglucemia de estrés o hiperglucemia debida a una DM no diagnosticada.

A favor de la capacidad predictiva de la HbA1c para el desarrollo de DM, al realizar las curvas ROC, esta aparece con valor significativo en los pacientes con DM y estado prediabético, pero es en el caso de la detección de la DM donde presenta una mayor sensibilidad. En este sentido, nuestros resultados son superponibles a los encontrados por Ishihara y cols.⁸⁵ en los que la HbA1 al ingreso presenta una adecuada sensibilidad para detectar DM pero menor para los estados prediabéticos.

Son pocos los trabajos que han estudiado la prevalencia de las alteraciones de la glucosa tras un IAM y en los que la HbA1c no presenta un papel importante. En este sentido, un ejemplo es el estudio de Lankisch y cols.²²⁴, en el que con un tamaño muestral pequeño, no evidenciaron variable alguna que en el análisis de regresión logística se asociara con la aparición de DM a los tres meses del IAM. Aun así, los mencionados autores observaron que la HbA1c al ingreso se correlacionó fuertemente con los niveles de glucosa medida a las dos horas de la SOG.

En nuestro caso observamos que los pacientes que en la evolución desarrollaron DM presentaron valores más elevados de HbA1c al ingreso (cerca del 6%), que aquellos en los que no se ha evidenciado ninguna alteración del MHC. De esta forma se podría plantear que a mayor valor de HbA1c, más alta sería la probabilidad de desarrollar DM y quizás menor el periodo de tiempo en el que se pueda establecer el diagnóstico. De confirmarse esta presunción, el valor de la HbA1c al ingreso sería de interés en la práctica diaria, puesto que podría orientar a la identificación de un grupo de pacientes susceptibles de desarrollar DM. De este modo se podría delimitar un estudio más exhaustivo sobre esa población de riesgo tanto para tratar de confirmar el diagnóstico de DM en un plazo relativamente corto o establecer medidas preventivas que puede retrasar su aparición y mejorar el pronóstico. En este sentido, parecería razonable centrar el esfuerzo en aquellos pacientes con un valor de la HbA1c al ingreso entre 6 y 6,5%. Además, la determinación de la HbA1c es una medida sencilla y de bajo coste que puede aportar al clínico información muy importante, además de ser un buen marcador pronóstico.

Al igual que otros autores, en nuestro estudio no hemos podido establecer un punto de corte de la HbA1c que permita delimitar el riesgo de desarrollar DM en la población de una forma más exacta. Así, la ausencia de un nivel determinado desde el punto de vista diagnóstico y para la predicción del riesgo, coincide con la recomendación de Tabák y otros autores^{215,256,257} en cuanto a considerar estas variables en los análisis más como continuas que como categóricas.

Respecto a la identificación de DM utilizando las herramientas de información del Sistema Murciano de Salud a más largo plazo, la tasa de pacientes que desarrollan DM en el seguimiento parece inferior a la esperada. Este hecho puede

ser debido a que el porcentaje de pacientes que desarrolla DM esté infraestimado, ya que en muchos de los que fallecieron no pudimos comprobar la existencia de DM. Estos pacientes tenían una alta probabilidad de que hubieran desarrollado DM, y que por ello ésta hubiera contribuido en alguna medida en la mortalidad de este grupo. Aún a pesar de este potencial sesgo de pérdida, en nuestro estudio la HbA1c persiste con capacidad de predicción para el desarrollo de DM a largo plazo.

A modo de conclusión, la determinación de la HbA1c al ingreso por un IAM es una variable con capacidad de predicción de DM. No menos importante, nuestro hallazgo plantea la reflexión de que los pacientes que al ingreso por un IAM, presentan valores de HbA1c elevados, aún sin estar en rango de DM, debieran ser tributarios de un seguimiento estrecho y/o “screening” dado que con el paso del tiempo pueden desarrollar con una alta probabilidad una alteración del MHC.

6. LIMITACIONES

Existen algunas limitaciones al presente estudio que deben ser mencionadas. En primer lugar, a pesar de que nuestro sesgo en la selección de los pacientes es inferior al de la mayoría de estudios, únicamente se han incluido aquellos pacientes ingresados con IAM en la Unidad coronaria y no en otras áreas de nuestro hospital. Por ello, podría haberse producido una selección de la población por la exclusión de pacientes ingresados en planta por su larga evolución o clínica inexpresiva con diagnóstico tardío.

Otra limitación a señalar es el relativamente reducido tamaño de la muestra en el análisis de la aparición de DM mediante la SOG. Un mayor número de pacientes analizados podría haber permitido introducir un mayor número de variables en el análisis de regresión logística y aumentar la capacidad de identificar otras variables, peculiaridades ligadas al sexo y/o otras interacciones que no se hayan podido esclarecer.

Igualmente, hubiera sido deseable la realización de una SOG en todos los pacientes dados de alta en los que no se hubiera establecido el diagnóstico de DM, conocida o de novo ya que, a pesar de las limitaciones comentadas anteriormente, este es considerado como el método *gold estándar* para el diagnóstico de DM. Esta limitación fue aceptada de forma apriorística por razones logísticas, limitándose a un subgrupo elegido aleatoriamente entre aquellos que ingresaron durante un periodo determinado. Además, aunque las guías de práctica clínica aconsejan la confirmación de los resultados mediante una segunda SOG, en nuestro estudio, al igual que muchos publicados hasta la fecha, esta no se repitió por limitaciones prácticas. Esta segunda evaluación mediante una SOG podría ayudar a determinar cuál es el momento ideal de la realización de la SOG.

A pesar de las limitaciones referidas, el número de pacientes evaluados mediante la SOG se sitúa en cifras similares a la de otros estudios, por lo que nuestros resultados pueden considerarse como verosímiles y serían, muy probablemente, similares a los obtenidos en una mayor población.

Por último, el seguimiento habitual a largo plazo utilizando las herramientas ordinarias del Sistema Murciano de Salud tiene sus limitaciones y los resultados

hubieran sido más precisos de disponer de un seguimiento prospectivo y dirigido en el sentido de la identificación de DM.

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente estudio se exponen a continuación:

Respecto al **Objetivo Principal**:

La HbA1c determinada en el momento del ingreso entre los pacientes que presentan un Infarto Agudo de Miocardio:

- Identifica a pacientes con Diabetes de novo cuando se utiliza un valor de HbA1c igual o superior a 6,5%. De esta forma distingue a un grupo de pacientes con mayor número de comorbilidades previas y una peor evolución.
- Considerada como una variable continua se asocia de forma independiente a la mortalidad a largo plazo en todos los pacientes, con o sin Diabetes Mellitus conocida y en aquellos en los que se establece el diagnóstico de Diabetes de novo.

La HbA1c al ingreso selecciona a una población de mayor riesgo, con peor evolución clínica y mayor mortalidad.

- Permite predecir la aparición de Diabetes Mellitus al año del evento isquémico cuando se realizó el diagnóstico mediante una sobrecarga oral de glucosa.

Respecto a los **Objetivos secundarios**:

- La prevalencia de Diabetes Mellitus previamente conocida entre los pacientes que presentan un Infarto Agudo de Miocardio en nuestra área de salud fue del 35%.
- La HbA1c al ingreso tras un Infarto Agudo de Miocardio se asocia independientemente con la aparición de Diabetes Mellitus cuando se realiza un seguimiento convencional a largo plazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. **King H, Aubert RE, Herman WH.** Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998;21:1414-31.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33:62-9.
3. **Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E.** Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin.* 2000; 115:534-9.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
5. American Diabetes Association. The Expert committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-97.
6. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications: Part 1: Report of a WHO consultation: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org, 1999.
7. **Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M.** Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin.* 2005;124:606-12.
8. The DECODE study Group. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care.* 2003;1:61-9.
9. **Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, Tormo Díaz M, Segura A, Aldasoro E, Moreno-Iribas C, Muñoz J, Hurtado de Saracho I, García.** Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:443-452.
10. **Martínez Candela J, Gallardo Martín A, Franch Nadal J, Romero Ortíz J, Cánovas Domínguez C, Gómez Marco R.** Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población adulta de la Yecla (Murcia). *Aten Primaria.* 2004;34:3345-52.

11. **Franch Nadal JF, Alvarez 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.* 1992;98:607-11.
12. **Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA.** Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin.* 1993;101:609-12.
13. **Tarrayo Marco B, Faure E, Roche Asensio MJ, Rubio Calvo E, Sánchez-Ortiz E, Salvador Oliván JA.** Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Aragon. Spain. *Diabetes Care.* 1997;20:534-6.
14. **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. *Diab Res Clin Practice.* 1999;43:33-40.
15. **De Pablos Velasco PL, Martínez Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Ania BJ, Losada A, Betancor P.** The Guia Study. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in Canarian Caucasian population of the ADA and the 1985 WHO criteria. *Diab Med.* 2001;18:235.
16. **Botas O, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadómiga FJ.** Prevalencia de DM e intolerancia a la glucosa en población entre 30-75 años en Asturias, España. *Rev clin Esp.* 2002;202:439-9.
17. **Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J.** Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88- 93.
18. **Marrugat J, Elosúa R, Martí H.** Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:337-46.
19. **Boix R, Cañellas S, Almazán J, Cerrato E, Meseguer CM, Medrano MJ.** Mortalidad cardiovascular en España. Año 2000. *Boletín epidemiológico semanal.* 2003;11:241-4.
20. **Ferrières J.** The Frech paradox: lessons for other countries. *Heart.* 2004;90:107-11.

21. **Fernández-Jarne E, Martínez-Losa E, Prado-Santamaría M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martínez M, Martínez-Gonzalez MA.** Risk of first nonfatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol.* 2002;31:474-80.
22. **Wollin S, Jones P.** Alcohol, red wine and cardiovascular disease. *J Nutri.* 2001;131:1401-4.
23. **Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artiago LM, Banegas JR, Brotons C, Elosua R, Fernández-Cruz A, Muñiz J, Revierego B y Rigo F, en nombre del Grupo Cooperativo ERICE.** Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: Estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1030-40.
24. **Tormo Díaz MJ, Navarro Sánchez C, Chirlaque López MD, Pérez Flores D.** Factores de riesgo cardiovascular en la Región de Murcia, España. *Rev Esp Salud Pública.* 1997;71:515-529.
25. **Valverde JC, Tormo MJ, Navarro C, Rodríguez-Barranco M, Marco R, Egea JM, Pérez-Flores D, Ortolá JB, González-Sicilia L, Tébar J, Sánchez-Pinilla M, Flores M, Cava J.** Prevalence of diabetes in Murcia (Spain): a Mediterranean area characterized by obesity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;71:202-9.
26. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes.* 1979;28:1039-57.
27. World Health Organization. Second report of the WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org.; 1980.
28. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Ginebra, World Health Org.;1985.
29. World Health Organization. Second report of prevention of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org.; 1994.
30. **Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:3160-7.

31. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:62.
32. International Expert committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327.
33. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf
34. World Health Organization. Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus. Geneva, WHO; 2003.
35. **Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W.** Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetología*. 2004;47:1396-402.
36. **Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, Spijkerman A, Stolk R, Tabac A, Wareham NJ; EDEG.** The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetología*. 2006;49:822-7.
37. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO, 2006.
38. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013; 36: 11-66.
39. **King H, Aubert RE, Herman WH.** Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:141-51.
40. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
41. The DECODE study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317:371-5.
42. **Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD.** Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21:518-24.

43. **Knowler WC, Narayan KM, Hanson RL, Nelson RG, Bennett PH, Tuomilehto J, Scherstén B, Pettitt DJ.** Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1995;44:483-8.
44. **Engelgay MM, Colagiuri S, Ramanchandran A, Borch-Johnsen K, Narayan KM.** Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6:874-82.
45. **Engelgay MM, Narayan KM, Herman WH.** Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1563-80.
46. **Tuomilehto J, Lindstrom J.** The major diabetes prevention trials. *Curr Diab Rep*. 2003;3:115-2.
47. **Eriksson KF, Lindgarde F.** Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year MALMÖ feasibility study. *Diabetología*. 1991;34:891-8.
48. **Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV.** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-44.
49. **Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferranini E, Camici PG.** Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes*. 2002;51:3020-4.
50. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
51. **Diabetes Prevention Program Research Group.** Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012;35:731-37.
52. **American Diabetes Association.** The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:742-9.
53. **Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.** Heart disease and stroke

- statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:25-146.
54. **Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.** Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:948-54.
55. **Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR.** Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1132-3.
56. **Nathan DM.** Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676-85.
57. **Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, Pyörälä K, Tuomilehto J.** Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
58. **Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B.** Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med* 2009; 169:1762-6.
59. **Kannel W, McGee D.** Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.
60. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
61. **Gu K, Cowie CC, Harris MI.** Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281:1291-7.
62. **Ferrari R, Lettino M, Ceconi C, Tavazzi L.** What is the epidemiology of coronary artery disease? En: *Stable coronary artery disease: 136 questions and answers*. Paris: Les Laboratoires Servier;2009. p. 14-5.

63. **Allender S, Peto V, Scarborough P, Boxer A, Rayner M.** Coronary heart disease statistics. 2007 ed. London: British Heart Foundation; 2007.
64. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2002. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2005.
65. **Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR.** Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. En: Donado Campos JM, Rodríguez Artalejo F, editores. Informe SEA 2003. Madrid: Ergon; 2003.
66. **Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F.** Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:3-12.
67. **Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, Jimenez-Navarro M, Rouleau JL, Flaker GC, Goldman S, Skali H, Braunwald E, Pfeffer M.** Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med.* 2004;164:2273-79.
68. **Mukamal K, Nesto RW, Cohen MC, Muller J, Maclure M, Sherwood J, Mittleman MA.** Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2001; 24:1422-27.
69. **Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ.** Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Cardiol.* 1997;30:171-9.
70. **Zamora A, Marrugat J.** Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:751-62.
71. **Costa B, Franch J, Martín F, Morató J, Donado A, Basora J, Daniel J.** IGT Research Group. Impact of the American Diabetes Association diagnosis criteria on high risk Spanish population. *Diab Res Clin Pract.* 1999;46:75-81.
72. **Costa B, Piñol JK, Martín F, Donado A, Castelll C y Grupo de Investigación ITG.** Incidencia significativa de la diabetes tipo 2 en la población española de alto riesgo. Resultados del Estudio ITG (2). *Med Clin.* 2002;118:287-93.
73. **Costa B, Martín F, Donado A, Parera F, Piñol JL, Basora J, Daniel J y el Grupo de Investigación ITG.** Diabetes ignorada y otras alteraciones del metabolismo glucídico en la población española de alto riesgo: el Estudio ITG. *Med Clin (Barc).* 2000; 114:601-8.
74. **Rodríguez Artalejo F, Guallar Castellón P, Banegas Banegas JR, Rey Calero J.** Variación geográfica en las hospitalizaciones y la mortalidad por

- insuficiencia cardiaca congestiva en España, 1980-1993. *Rev Esp Cardiol.* 2000;776-82.
75. **Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, García Colmenero C, Rey Calero J.** Lower consumption of wine and fish as a posible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean región. *Int J Epidemiol.* 1996;25:1196-201.
76. **Guallar-Castillón P, Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, De Andres Manzano B, Rey Calero J.** Factores ambientales en la vida temprana y nivel socioeconómico en la actualidad: ¿Cuál es más importante para la mortalidad cardiovascular en España? *Med Clin (Barc).* 1999;113:444-6.
77. **Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyrola K, Laasko M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
78. **Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A.** Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes). *Circulation.* 2000;102:1014-9.
79. **Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons ML, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J; Euro Heart Survey Investigators; on behalf of the Euro Heart Survey Investigators.** The Prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J.* 2004;25:1880-90.
80. **Tenerz A, Nissol G, Forberg R, Ohrvik J, Malmberg K, Berne C, Leppert J.** Basal glucometabolic status has an impact on long-term prognosis following an acute myocardial infarction in non-diabetic patients. *J Intern Med.* 2003;254:494-503.
81. **Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, Standl E, Ryden L.** Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J.* 2008;29:177-84.
82. **Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ.** Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *The Thrombolysis*

- and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:920-5.
83. **Barbash GI, White HD, Modan M, Van de Werf F.** Significance of diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:707-13.
84. **Galcerá-Tomás J, Melgarejo-Moreno A, García-Alberola A, Rodríguez-García P, Lozano-Martínez J, Martínez-Hernández J, Martínez-Fernández S.** Prognostic significance of diabetes in acute myocardial infarction. Are the differences linked to female gender? *International Journal of Cardiology.* 1999;69:289-98.
85. **Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, Nakama Y, Kijima Y, Kagawa E.** Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J.* 2006;27:2413-9.
86. **Okosieme OE, Peter R, Usman M, Bolusani H, Suruliram P, George L.** Can Admission and Fasting glucose reliably identify undiagnosed diabetes in patients with acute coronary syndrome? *Diabetes Care.* 2008;31:1955-9.
87. **Norhammar A, Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L;** Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart.* 2008;94:1565-70.
88. **Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D, De Sutter D, De Sutter J, Sans S, Keil U, Wood D, De Backer G, the EUROASPIRE I and II Groups.** Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I and II surveys. *Diabetología.* 2004;47:1257-65.
89. **Bosch X, Sambola A, Arós F, López-Bescós L, Mancisidor X, Illa J, Claramonte R.** Use of thrombolytic treatment in patients with acute myocardial infarction in Spain. Observations from the PRIAMHO study. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:490-51.
90. **Arós F, Loma-Ororio A, Bosch X, González Aracil J, López Bescós L, Marrugat J, Pabón P, Palencia M, Worner F.** Nombre de los Investigadores del registro RISCO. Management of myocardial infarction in Spain (1995-99).

- Data from the registry of the Ischaemic Heart Disease Working Group (RISCI) of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1033-40.
91. **Ruiz-Bailén M, de Hoyos EA, Issa-Khozouz Z, Díaz-Castellanos MA, López-Martínez A, Calatrava-López J, Barranco-Ruiz M, Ruiz-Ferrón F, Muñoz-Beltrán HJ;** ARIAM Group. Clinical implications of acute myocardial infarction complicated by high grade atrioventricular block. *Med SCI Monit.* 2002;8:138-47.
 92. **Galcerá-Tomás J, Melgarejo-Moreno A, Alonso-Fernández N, Padilla-Serrano A, Martínez-Hernández J, Gil-Sánchez FJ, Del Rey-Carrión a, de Gea JH, Rodríguez-García P, Martínez-Baño D, Jiménez-Sánchez R, Murcia-Hernández P y del Saz A.** El sexo femenino se asocia de forma inversa e independientemente a la marcada elevación del segmento ST. Estudio en pacientes con infarto agudo de miocardio con ST elevado e ingreso precoz. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:23-30
 93. **Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik K, Ryden L.** Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004, 25: 1990-7.
 94. **Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K.** Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.* 2002; 359:2140-4.
 95. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia.* 2003;46:608-17.
 96. **Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM.** Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med.* 2002;19:708-23.
 97. **Valdés S, Rojo G, Soriguer F.** Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc).* 2007;129:352-5.
 98. **Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, Williams DE, Gregg EW, Bainbridge KE, Saydah SH, Geiss LS.** A full accounting of diabetes and prediabetes in the US population, 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care.* 2009;32:287-94.
 99. **Lee Cd, Folsom Ar, Pankow JS, Brancati FL; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators.** Cardiovascular events in diabetic

- and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:855-60.
100. **Jutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M.** Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:291-7.
 101. **Zuanetti G, Latini R, Maggioni A, Santoro L, Franzosi MG, on behalf of GISSI-2 investigators.** Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: Data from the GISSI-2 study. *JACC*. 1993;22:1788-94.
 102. **Gustafsson I, Hildebrant P, Seibaek M, Melchior T, Torp-Pedersen C, Kober L, Kaiser-Nielsen P and the TRACE study Group.** Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. *European Heart Journal*. 2000; 21:1937-43.
 103. **Aguilar D, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L, Skali H, McMurray J, Francis GS, Henis M, O’Connor C, Diaz R, Blenkov YN, Varshavsky S, Leimberger JD, Velazquez EJ, Califf RM, Pfeffer MA.** Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: The Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial. *Circulation*. 2004;110:1572-78.
 104. **Janszky I, Hallqvist J, Ljung R, Ahlbom A, Hammar N.** Prognostic role of the glucometabolic status assessed in a metabolically stable phase after a first acute myocardial infarction: The SHEEP study. *Journal of Internal Medicine*. 2008;265:465-75.
 105. **Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T.** The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:49-57.
 106. **Kümler T, Gislason G, Køber and Torp-Pedersen C.** Diabetes is an independent predictor of survival 17 years after myocardial infarction: follow-up of the TRACE registry. *Cardiovascular Diabetology*. 2010;9:22.
 107. **Scheid- Nave C, Barret-Connor E, Wingard DL.** Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990;81:899-906.

108. **Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria.** Rev Esp Cardiol. 2001;54:751-63.
109. **Young ME, McNulty P, Taegtmeier H.** Adaptation and maladaptation of heart in diabetes, part II: potential mechanisms. Circulation. 2002;105:1861-70.
110. **Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Pate G, Crean PA, Walsh M.** Enhanced endothelial activation in diabetic patients with unstable angina and non-Q-Wave myocardial infarction. Diabet Med. 2001;18:979-83.
111. **Beckman JA, Creager MA, Libby P.** Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002;287:2570-81.
112. **Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA, Sleeper LA, Boland J, Coker TP, Hochman JS. FACC, for the SHOCK Investigators.** Diabetes mellitus in Cardiogenic Shock complicating acute myocardial infarction: A report from the SHOCK trial registry. JACC. 2000;36:1097-103.
113. **The Diabetes control and complications trial research Group:** The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes control and complications Trial. Diabetes. 1996;45:1289-98.
114. **Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM; GRACE Investigators; GRACE Investigators.** Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med. 2004;164:1457-63.
115. **Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Walderöm A, Wedel H, of the DIGAMI Study group.** Effects of insulin treatment on cause-specific one year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1996;17:1337-44.
116. **Kannel WP, McGee DL.** Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. JAMA 1994;271:2035-8.
117. **Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J.** Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med 2004;164:1438-43.
118. **Malmberg K, Rydén L.** Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. Eur Heart J. 1988;9:256-64.

-
119. Herlitz J, Malmberg K, Karlsson B, Rydén L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand.* 1988;244:31-8.
120. **Granger C, Califf R, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ.** Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:920-5.
121. **Woodfield J, Lundegran CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y, Simoons ML, Califf RM, Topol EJ, Ross AM.** Angiographic Findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1661-9.
122. **Fava S, Azzopardi J, Agius-Muscat H.** Outcomes of unstable angina in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14:209-13.
123. **Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, García-Alberola A, Rodríguez-García P, Gonzalez-Sánchez A.** Clinical and prognostic characteristics associated with age and gender in acute myocardial infarction: A multihospital perspective in the Murcia región of Spain. *European Journal of Epidemiology.* 1999;15:621-29.
124. **Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross J Jr.** Acute myocardial infarction in women: Influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988;62:1-7.
125. **Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S, and the SPRINT investigators.** In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction: Comparison with 4.315 men. *Circulation.* 1991;83:484-91.
126. **Karlson B, Herlitz J, Hartford M.** Prognosis in myocardial infarction in relation to gender. *Am Heart J.* 1994;128:477-83.
127. **Tofler GH, Stone PH, Müller JE, Willich SN, Davis VG, Poole WK, Strauss HW, Willerson JT, Jaffe AS, Robertson T, et al.** Effect of gender and race on prognosis after myocardial infarction: Adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:473-82.
128. **Goldberg RJ; Gorak EJ, Yarzebski J, Hosmer DW Jr, Dalen P, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE, et al.** A communitywide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute
-

- myocardial infarction and out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation*. 1993;897:1947-53.
129. **Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Amoyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. et al.** Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA registration Project: Resgistration procedures, event rates and case fatality rates in 30 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
130. **Barrett-Connor E, Conn BA, Wingard DC, Edelstein SL.** Why is diabetes mellitus a strong risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1991;265:627-31.
131. **Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML; APPROACH Investigators.** Sex differences in the prognostic importance of diabetes in patients with ischemic heart disease undergoing coronary angiography. *Diabetes Care*. 2003;26:3142-7.
132. **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;332:73-8.
133. **Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study.** The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27:704-8.
134. **Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB.** The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:954-60.
135. **Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE.** The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717- 23.
136. **Morgan CL, Currie CJ, Stott NC, Smithers M, Butler CC, Peters JR.** The prevalence of multiple diabetes-related complications. *Diabet Med*. 2000;17:146-51.
137. **Brun E, Nelson RG, Bennett PH, Imperatore G, Zoppini G, Verlato G, Muggeo M.** Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000;23:1119-23.

-
138. **Jarrett RJ, Shipley MJ.** Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease: putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia*. 1988;31:737-40.
 139. **Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP, Hazuda HP.** Macrovascular complications in Mexican Americans with type II diabetes. *Diabetes Care*. 1991;14:665-71.
 140. The DECODE Study Group Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care*. 1999;22:1667-71.
 141. **Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S.** The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
 142. **Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetière P, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GEI.** Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res Suppl*. 1985;15:41-6.
 143. **Andersen GO, Eritsland J, Aasheim A, Neuburger J, Kudsen EC, Mangschay A.** Impaired glucose tolerance in patients with acute myocardial infarction. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006, 126: 2264-67.
 144. **Choi MK, Lee WK, Kim GS, Kim NH, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Choi DS, Baik SH.** Inflammation, insulin resistance, and glucose intolerance in acute myocardial infarction patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:175-80.
 145. **Fisman E, Motro M, Tenenbaum A, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S.** Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: a marker for a worse prognosis. *AM Heart J*. 2001;141:485-90.
 146. **Meier JJ, Deifluss S, Gallwitz B, Klamann A, Schmiegel W, Nauck MA.** Influence of impaired glucose tolerance on long term survival after acute myocardial infarction. The LAgendreeer Myocardial infarction and blood glucose in Diabetic patients Assesment (LAMBDA). *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:1123-9.
 147. **Arcavi L, Behar S, Caspi, Reshef N, Boyko V, Knobler H.** High fasting glucose levels as a predictor of worse clinical outcome in patients with

- coronary artery disease: results from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Am Heart J.* 2004;147:239-45.
148. **Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ.** Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia.* 1999;42:1050-4.
149. **Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J.** Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and White men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care.* 1997;20:163-9.
150. **Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML; Euro Heart Survey Investigators.** Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2006;27:2969-74.
151. **Gustafsson I, Kistorp CN, James MK, Faber JO, Dickstein K, Hildebrandt PR; OPTIMAAL Study Group.** Unrecognized glycometabolic disturbance as measured by hemoglobin A1c associated with a poor outcome after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2007.154;470-6.
152. **Cakmak M, Cakmak N, Cetemen S, Tanriverdi H, Enc Y, Teskin O, Kilic ID.** The value of admission glycosylated haemoglobin level in patients with acute myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2008;24:375-8.
153. **Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL.** Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1748-54.
154. **Tenerz A, Lobnberg I, Berne C, Nilsson G, Leppert J.** Myocardial infarction and prevalence of diabetes mellitus. Is increased casual blood glucose at admission a reliable criterion for the diagnosis of diabetes? *Eur Heart J.* 2001;22:1102-10.
155. **McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ.** Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the Gusto-IIb STUDY. GUSTO-IIb investigators. *Eur Heart J.* 2000;21:1750-8.
156. **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;255:773-8.

-
157. **Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, Theroux P, Oliveira GB, Todaro TG, Mojcik CF, Armstrong PW, Granger CB.** Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J.* 2006;27:1289-97.
 158. **Timmer JR, Van der Horst IC, Ottervanger JP, Henriques JP, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Zijlstra F; Zwolle Myocardial Infarction Study Group.** Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004;148:399-404.
 159. **Sala J, Masiá R, González de Molina FJ, Fernández-Real JM, Gil M, Bosch D, Ricart W, Sentí M, Marrugat J; REGICOR Investigators.** Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56:707-12.
 160. **Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, Timmis AD.** A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart.* 2003;89:512-6.
 161. **Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA.** Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001;79:207-14.
 162. **Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Spruijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, Visser FC.** Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without infarction. *Am Heart J.* 2004;148:399-404.
 163. **Hadjadj S, Coisne D, Mauco G, Rasgot S, Duengler F, Sosner P, Torremocha F, Herpin D, Marechaud R.** Prognostic value of admission plasma glucose and HbA_{1c} in acute myocardial infarction. *Diabet Med.* 2004;21:305-10.
 164. **Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, Veneri L, Bernini G, Bossini P, Distefano S, Magnanini G, Muratori L, Rossi G.** Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1989;64:885-8.
 165. **Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H, Zhou Y, Ma C.** Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:19.
 166. **Su G, Mi S-H, Tao H, Li Z, Yang H-X, Zheng H, Zhou Y, Tian L.** Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major

- adverse cardiac events alter acute myocardial infarction. *Diabetes Care* ;36: 1026-32.
167. **Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H.** Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovas Res.* 1997;34:248-53.
168. **Müdespacher, Radovanic D, Camenzind E, Essig M, Bertel O, Erne P, Eberli FR, Gutzwiller F; Amis Plus Investigators.** Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2007;4:346-52.
169. **Huisman T, Dozy A.** Studies on the heterogeneity of hemoglobin. V. Binding of hemoglobin with oxidized glutathione. *J Lab Clin Med.* 1962;60:302-19.
170. **Rahbar S.** An abnormal hemoglobin in red cells of diabetes. *Clin Chim Acta* 1968;22:296-8.
171. **Schnek A, Schoroeder W.** The relation between the minor components of whole normal human adult hemoglobin as isolated by chromatography and starch Block electrophoresis. *J Am Chem Soc.* 1961;83:1472-8.
172. **Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney H.** Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1969;36:838-43.
173. **Schroter W.** Glucosylated hemoglobins and diabetes mellitus. *Eur J Pediatr.* 1980;134:95-8.
174. **Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM.** The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest.* 1976;57:1652-9.
175. **Fitzgibbons JF, Koler RD, Jones RT.** Red-cell age-related changes of hemoglobins Ala+b and A1c in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1976;41:820-4.
176. **Aleyssine H.** Glycosylation of haemoglobin S and haemoglobin C. *Clin Chem.* 1980;26:526-7.
177. **Lee ST, Weykamp CW, Lee YW, Kim JW, Ki CS.** Effects of 7 hemoglobin variants on the measurement of glucohemoglobin by 14 analytical methods. *Clin Chem.* 2007;53:2202-5.

-
178. **Little RR, Tenill AL, Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Khanna R, Goel S, et al.** Can glycohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? *Clin Chem* 2002;48:784-86.
 179. **Weykamp CW, Penders TJ, Siebelder CW, Muskiet FA, van der Silk W.** Interference of carbamylated and acetylated hemoglobins in assays glycohemoglobin by HPLC, electrophoresis, affinity chromatography, and enzyme immunoassay. *Clin Chem.* 1993;39:138-42.
 180. **Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS.** Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A. *Lancet.* 1980;2:141.
 181. **Panzer S, Kronik G, Lechner K, Betterlheim P, Neumann E, Dudczak R.** Glycosylated hemoglobins (Ghb): an index of red cell survival. *Bood.* 1982; 59:1348-50.
 182. The diabetic control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 1993;329:977-86.
 183. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
 184. The diabetes control and complications trial research group: The relationship of glucemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes Control and Complications trial. *Diabetes.* 1995;44:968-83.
 185. The DDCT Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol.* 1995;75:894-903.
 186. The DDCT/EDIC study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients in patients with type1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
 187. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease-preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetología.* 2001;44:1118-20.
 188. **Brownlee M, Hirsch IB.** Glycemic variability: a haemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295:1707-8.

189. **Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL.** The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1486-1490
190. **Lachin JM, Genuth S, Nathan diabetes mellitus, Zinman B, Rutledge BN, DCCT/EDIC Research Group.** Effect of Glycemic Exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications Trial-revisited. *Diabetes.* 2008; 57:995-1001.
191. **Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL.** A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2008;31:2198-202.
192. **John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I.** HbA1c Standardisation: History. Science and Politics. *Clin Biochem Rev.* 2007;28:163-8.
193. **John WG.** Haemoglobin A1c reference method. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66:1-4.
194. **Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GI, Sacks DB, Goldstein DE; NGSP Steering Committee.** The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report.. *Clin Chem.* 2001;47:1985-92.
195. **Shima K, Endo J, Oimomi M, Omori Y, Katayama Y, Kanzawa Y, et al.** Interlaboratory differences in GHB measurement in Japan, the fifth report of the GHB standardization committee, the Japan Diabetes Society. *J Japan Diab Soc.* 1998;41:317-23.
196. **Sacks DB; ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay.** Global harmonization of Hemoglobin A1c.. *Clin Chem.* 2005;51:681-3.
197. **Nathan Dm, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group.** A1c-derived average glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008;31:1473-8.
198. **Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Madsen R, Harris MI, Flegal KM, Eberhardt MS, Goldstein DE.** Use of GHB (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care.* 2000;23:187-91.
199. **Buell C, Kermah D, Davidson MB.** Utility of A1c for diabetes screening in the 1999 2004 NANES population. *Diabetes Care.* 2007;30:2233-5.

-
200. **Pinelli Nicole, Jantz A S, Martin ET y Jaber LA.** Sensitivity and Specificity of Glycated Hemoglobin as a Diagnostic test for diabetes and prediabetes in Arabas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1680-83.
 201. **Kim C-H, Kin H-K, Bae S-J, Park J-Y, Lee K-U.** Discondance between fasting glucose-based and hemoglobin A1c-based diagnosis of diabetes mellitus in Koreans. *Diabetes research and clinical practice.* 2011: 91:8-10.
 202. The European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 1 (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16:253-66.
 203. The European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16:716-30.
 204. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:11-14.
 205. **Park S, Barrett-Connor E, Wingar DL, Shan J, Edelstein S.** Ghb is a better predictor of cardiovascular disease than fasting o postchallenge plasma glucose in women without diabetes. The Rancho Bernardo study. *Diabetes Care.* 1996;19:450-6.
 206. **de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ.** Hyperglucemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetología.* 1999;42:926-31.
 207. **Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJG, Dambrink JHE, Miedema K, Hoorntje JCA, Zijlstra F.** Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *Q J Med.* 2006;99:237-43.
 208. **Liu Y, Yang Y, Zhu J, T H, Liang Y y Li J-d.** Prognostic signifcance of hemoglobin A1c level in patients hospitalizaed with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology* 2011;10:98.
 209. **Hasdai D, Rizza Ra, Grill DE, Scott CG, Garratt KN, Holmes DR JR.** Glycemic control and outcome of diabetic patients after successful percutaneous coronary resvascularization. *Am Heart J.* 2001;141:117-23.
 210. **Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L.** Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term

- results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99:2626-32.
211. **Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, Kilgo P, Kerendi F, Song HK, Guyton Ra, Thourani VH.** Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:631-40.
212. **Alserius T, Anderson RE, Hammar N, Nordqvist T, Ivert T.** Elevated glycosylated haemoglobin (HbA1c) is a risk marker in coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42:392-8.
213. **Cicek G, Uyarel H, Ergelen M, Ayhan E, Abanonu GB, Eren M, Gibson CM.** Hemoglobin A1c as a prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2011;22:131-7.
214. **Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Zijlstra F.** Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med*. 2007;167:1353-59.
215. **Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M.** Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379:2279-90.
216. **ISIS-II. Collaborative Study Group.** Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:249-60.
217. **Cirera L, Tormo MJ, Chirlaque MD, Navarro C.** Cardiovascular risk factors and educational attainment in Southern Spain: a study of a random sample of 3091 adults. *Eur J Epidemiol*. 1998;14:755-63.
218. **Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori SA, Östergren J, Tuomilehto J, Thrainsdóttir I.** Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases: executive summary. The task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
219. **Barrett-Connor E.** The oral glucose tolerance test, revisited. *Eur Heart J*. 2002;23:1229-31.

-
220. **Jiménez-Navarro MF, García-Pinilla JM, Garrido-Sánchez L, Alonso Briales JH, Pérez-Cabeza A, Ortiz-García C, Hernández-García JM, Tinahones F, de Teresa E.** Poor reproducibility of the oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes during percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2010;142:245-9.
221. **Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Ryden L, Tenerz A.** Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care.* 2008;31:36-8.
222. **De la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García-Ruiz JM, Fernández-Cimadevilla OC, Carro A, Avanzas P, Torres F, Bayón J, Menéndez T, Jiménez-Navarro M, Delgado E.** Rendimiento de la glucohemoglobina y un modelo de riesgo para la detección de diabetes desconocida en pacientes coronarios. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:759-65.
223. British Cardiac Society. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart.* 2005;91:1-52.
224. **Lankisch M, Füh R, Gülker H, Lapp H, Bufe A, Haastert B, Martin S, Rathmann W.** Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2008;97:753-9.
225. **Knudsen E, Seljeflot I, Abdelnoor M, Eristland J, Mangschay A, Arnesen H, Andersen GO.** Abnormal glucose regulation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction-a cohort study on 224 patients. *Cardiovascul Diabetol.* 2009;8:6.
226. Consensus statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1c measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care.* 2007;30:2399-400.
227. **Alberti KGMM, Zimmet PZ.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus its complication. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-53.
228. **Hanson RL, Nelson RG, McCance DR, Beart JA, Charles MA, Pettitt DJ, Knowler WC.** Comparison of screening test for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1994;53:2133-240.
-

229. **MC Cance Dr, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC.** Comparison of tests for glycated hemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ.* 1994;308:1323-8.
230. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Myocardial infarction redefined – a consensus document. *Eur Heart J.* 2000;21:1502-13.
231. **Killip T 3rd, Kimball JT.** Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20:457-64.
232. **Chan CY, Li R, Chan JY, Zhang Q, Chan CP, Dong M, Yan BP, Lam YY, Yu CM.** The value of admission HbA(1c) level in diabetic patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2011;34:507-12.
233. **Lemesle G, Bonello L, de Labriolle A, Maluenda G, Syed AI, Collins SD, Ben-Dor I, Torguson R, Kaneshige K, Xue Z, Suddath W, Satler L, Kent K, Lindsay J, Pichar AD, Waksman R.** Prognostic value of hemoglobin A1C levels in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation. *Am J Cardiol* 2999;104:41-45.
234. **Padilla-Serrano A, Galcerá-Tomás J, Melgarejo-Moreno A, Tenías-Burillo JM, Alonso-Fernández N, Andreu-Soler E, Rodríguez-García P, del Rey-Carrión MD, Díaz-Pastor A, de Gea-garcía JH.** Ajuste del tratamiento farmacológico a las guías de práctica clínica en pacientes octogenarios con infarto agudo de miocardio. *Med Intensiva.* 2013;37:248-58.
235. The GUSTO INVESTIGATORS. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *NEJM.* 1990; 329: 673-82.
236. **Alexander KP, newby L, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WG, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore HM, Krumholz HM, Ohman EM.** Acute coronary care in the Elderly, Part I: Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart association council on clinical cardiology: In collaboration with the society of geriatric cardiology. *Circulation.* 2007;115:2549-69.
237. **Alexander KP, newby L, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WG, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore HM, Krumholz HM, Ohman EM.** ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A scientific statement for healthcare professionals from the

- American Heart association council on clinical cardiology: In collaboration with the society of geriatric cardiology. *Circulation* 2007; 115:2570-89.
238. **Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED.** Representation of elderly persons and women in published randomized trial of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001; 286:708-13.
239. **Gasior M, Pres D, Stasik-Pres G, Lech P, Gierlotka M, Hawranek M, Wilczek K, Szygula-Jurkiewicz B, Lekston A, Kalarus Z, Strojek K, Gumprecht J, Polonski L.** Effect of blood glucose levels on prognosis in acute myocardial infarction in patients with and without diabetes, undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2008;15:422-30.
240. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvenza nell'Infarto Miocardio. GISSI-2: a factorial randomised trial of atepase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*. 1990;336:65-71.
241. **Bronisz A, Kozinski M, Magielski P, Fabiszak T, Gierach J, Swiatkiewicz I, Sukiennik A, Kubica A, Bronisz M, Grabczewska, Sinkiewicz A, Junik R, Kubica J.** Value of oral glucose tolerance test in the acute phase of myocardial infarction. *Cardiovascular Diabetology*. 2011.10:21.
242. **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;98:37-41.
243. **Tamita K, Katayama M, Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, Kaji S, Morioka S, Kihara Y.** Impact of Newly diagnosed Abnormal glucose tolerance on long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. J 2007;71:834-41.
244. **Jessani S, Gangopadhyay K, Patel Jv, Lip GYH, Millane T.** Should oral glucose tolerance testing be mandatory following acute myocardial infarction? *Int J Clin Pract*.. 2007;61: 680-83.
245. **Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA.** Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal yperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997;95:1366-9.
246. **Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T, Mochizuki S.** Glucose intolerance is commeon in Japanese patients with

- acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1182-86.
247. **Husband DJ, Alberti KG, Julian DG.** "Stress" hyperglycaemia during acute myocardial infarction: an indicator of pre-existing diabetes? *Lancet*. 1983;2:179-181.
248. **Oswald G, Smith C, Betteridge D, Yudkin J.** Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *BMJ*. 1986;293:917-22.
249. **Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Dambrink JH, Bilo HJ, Zijlstra F, van't Hof AW.** Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segmentelevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124:704-11.
250. **Kmet M, Rajer B, Pernat A.** Hemoglobin A1c is a better predictor of prognosis following the non-ST elevation acute coronary syndrome than fasting and admission glucose. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126:156-62.
251. **Blasco ML, Sanjuan R, Palacios L, HuertaR, Carratala A, Nuñez J, Sanchis J.** Prognostic value of admission glycated haemoglobin in unknown diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014. Mar 27 [Epub ahead of print].
252. **Chowdhury TA, Lasker SS.** Elevated glucated haemoglobin in non-diabetic patients is associated with an increased mortality in myocardial infarction. *Postgrad Med J*. 1998;74:480-81.
253. **Liu Y, Yang Y-M, Zhu J, Tan H-Q, Liang Y, Li J-D.** Haemoglobin A1c, acute hyperglycaemia and short-term prognosis in patients without diabetes following acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Diabet Med*. 2012;29:1493-500.
254. **Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matusushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL.** Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362:800-11.
255. **Oswald GA, Yudkin JS.** Hyperglycaemia following acute myocardial infarction: the contribution of undiagnosed diabetes. *Diabet Med*. 1987;4:68-70.
256. **Rathamann W, Kowall B, Heier M, Herder C, Holle R, Thorand B, Strassburger K, Peters A, Wichmann HE, Giani G, Meisinger C.** Prediction

models for incident type 2 diabetes mellitus in the older population: Lora S4/F4 cohort study. *Diabet Med.* 2010;27:1116-23.

257. **Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr.** Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1068-74.

ANEXO I

Base datos R.I.M: Variables y códigos

Etiqueta

Entrada registro

Hospital **Hosregis** **horasuci** **Diashosp**

0: angina Hospital procedencia Hospital registrado

1 IAM primer registro de este paciente

2, 3, 4, ...etc registro

9 Ingreso primario por fallo cardiaco (EAP ó shock)

98 ACV hemorrágico porTL o anticoag.

99 Remit de otro centro por complic mecánica

100 Idem 99 por angor post-IAM

101 TSV

102 TV

103 Taponamiento

104 Otras

107 traslado en shock para cateterismo

777 Bloqueo AV

888 Control postACTP

999 Dolor torácico no aclarado

-Filiación -

feching (dd.mm.aaaa) **nohistor**

apelnom (Nombre apellidos) **tno1**

direccion **tno2**

edad **Sexo** 1 hombre 2 mujer **talla** **Peso** **Perimetroabdom**

Actividad	Ecivil	Profesio	estudios
1 activo	1 Casado	1 No cualific	1 primarios
2 jubilado	2 Soltero	2 labores domesticas	2 medios
3 parado	3 Viudo	3 tec medio/responsabilidad labora	3 superiores
4 otros	4 otros	4 tec superior	4 analfabeto

-Antec. personales y FF riesgo coronario-

imprevi 0 No 1 si **acvprevi** 0 No 1 si **revaspre** 0 No 1 ACTP 2 (1+stent) 3 Qx

angor (previo) **icprevia** (Grados NYHA) 1 2 3 4 **txcardio** 0 no 1 si

0	No
1	> 6 meses
2	<6m>1mes
3	<1mes>8días
4	< 8días

Colesterol (↑) 0 No 1 si conocida 2 si no conocida **cifracol**

Trat. Cardiovasc. previo

Obesidad 0 No 1 si **Antecedentes familiares Cardiopatía Isquémica** 0 No 1 si

Comorb	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11 (Otros) especific.
no	IR*	Dialísis	EPOC	Arteriop	cirrosis	≥ 2	neo	neo NR**	Etlismo	Est. Ao		

* Creatinina > 2 mgr/dcl

(≥ 2 enf. De co-morbilidad)

**neo NoResuelta

diabetes 0 no 1 DMNID 2 DMID 3 DM de novo **añosdm** **scoredm**

glucingr (glucemia ingre) **hbglicos** **glucemax** (valor máximo) **Gluce200**

nº veces>200 mg

hta 0 No 1 si conocida 2 si no conocida **tabaco** 0 No 1 si 2 exfumador

-Evento motivo del ingreso y terapéutica reperfusión-

hinicio (hora real 24 hs) **síntomas** 1 típicos 2 atípicos 3 Muerte súbita 4 asintomático **tlextrah.** 0 no 1 si

tpoingre (min. a ingreso) **tpouci** (min hasta ingr UCI) **reperfus*** 0 No 1 Tl 2 ACTP

"0": estando ingresado

*3)tl+ACTP ;4)ACTPfallida+tl; 6)Angiografia para

ACTP pero no por vaso permeable: 7)Idem 5 por coronarias normales

excltl* 1 Biológica 2 ECG 3 Retraso 4 Contraind 5 Reperf. Espont. 6 ACTP1ria **justnotl** 1 si 2 no **tiempotl** (min)

* motivo exclusión trombolisis

cireperf (crit ind reper) 1 si 2 no **minactp** (min) **rescate** (ACTP) 0 no 1 si **timiactp**

- ECG inicial - (más representativo del ingreso)

localiza 1 anterior 2 inferior 3 lateral solo 4 posterior solo 5 inferior + VD 6 No Q 7 Inde.

fcecg1 **ritmo** 1 sinusal 2 FA 3 TSV 4 flutter auric 5 BlqAVavanz 6 MP

qrsdura (msg) **qrseje** (º en PF) **qrsbr** (Bloq. Rama) 0 no 1 BCRD 2 BCRI

qrshb (Hemibloqueo) 0 no 1 HBA 2 HBP **nstasc** (nº deriv con ST↑) **sumstas** (Σmm↑)

nstdesc (nº deriv con ST↓) **sumstdes** (Σmm↓) Ondas Q (> 0,4 seg) 0 no 1 si

-Exploración ingreso-

fcingres **tasingre** **tadingre**

killipin 1 2 3 4 **clasprop** (clasif propia) 0 no IC 1 sospecha IC 2 certeza IC 3 Shock

rxingres 1 normal 2 redistribución 3 Edema intersticial 4 EAP **cardiome** 0 no 1 si

-Complicaciones en evolución-

complica (cualq) 0 no 1 si **Killipev** (máx) **Día** **disfvd** (fallo VD) 0 no otro díto es día aparic

brevoluc 0 no 1 BRD 2BRI **tipobrev** 1 previo 2 Indeterm 3 Nuevo 4 transitorio

arritmia 0 no 1 si **bloqAV** (0 no 1 grado1 2 Mobitz I, 3 Mobitz II, 4 3er rado) **diabav**
(máximo grado) 9 es bradicardia sintomática

fa (0 no 1 si)	diafa (de aparición terap)	*	<input type="text"/>	mp (marcapaso) (0 no 1 transit profilact 2 Idem
tsv (0 no 1 si)	diatsv (de aparición)			
tv (0 no 1 si)	diatv (de aparición)			
fv (0 no 1 si)	diafv (de aparición)			

acv 0 no 1 isqu. 2 hemorr **día acv**
accid. Cerbrvasc.

* en caso de FA crónica poner díafa "0"

cisquem 0 no 1 angina 2 re-IAM **Comphecorr** 0 1 cerebr 2 diges 3 retroper 4 otras

cmecánica 0 no 1 CIV 2 rotura pared libre 3 alter m papilares 4 Insuf mitral **diacomeca**

pericarditis 0 no 1 clinica 2 ECO 3 ECG 4 dos o más de dos criterios) **diaperic**

exitush (exitus hospital) 0 no, otro dígito expresa las horas transcurridas desde ingreso

motexitu (motivo exitus) 1 shock cardiog 2 Disoc E-M 3 ACV 4 Arritmia 5 sepsis 6 otras

-Tratamientos-

	Clave variable <small>“marcar” o “rodear” (36 0)</small>		Clave variable	
fármaco	hospital (txh...)		alta (alta...)	
AAS	txhaas		Altaaas	
Antiarrítmicos	txharrit		Altarrit	
Ticlopid o clopi	txticlo	1 ticlo 2 clop	Altaticlo	1 ticlo 2 clop
Inh IIB-IIIa	InIIBIIIa		AtaIIa-b	
Betabloqueo	Txhbeta	1 iv 2 oral	Altabeta	
Nitritos	Txhnitri	1 iv 2 oral	altanitr	
IECAs	txhieca		Altaieca	
Heparina	txhhep	1 Na 2 BPM	AltahepBPM	
Diurético	txhdiur	1 asa 2espi. 3 (1+2).	Altadiur	1asa 2espi. 3 (1+2).
Hipolipemiantes	txhipol		Altahipo	
Digital	txhdigi		Altadigi	
Inotropos ev	txhinotr			
Antagonistas Ca ⁺⁺	txhantaca		Altaantaca	
Sintrom	txhsintr		Altasintr	
Alfabloqueantes	altaalfa		Altaalfa	
Insulina	txhinsul		Altainsu	
Antidiabéticos oral	txhado		Altaado	

Procedimientos-

picoCK **pickMb** **Troponina** **eco** no 1 si **FEeco** **esppp**

espesep **disfdis** no 1 si **imeco** (insuf mitral) no 1 leve 2 moderada 3 severa

rcp no 1 si **ventimec** no 1 si **choque** no 1 si **swan** no 1 si **balón** no 1 si

viabil no 1 ecostress 2 isótopos **esfuerzo** no 1 negativa 2 no concluy. 3 Posit ECG 4 Post Clini 5 3+4

Holter no 1 si **mets** **Pericardiocenteis** no 1 si **EEF** no 1 si

ateteri no, si el día **fecate** **vasrespo** 1 DA 2 CD 3 CX 4 tronco 5 ? 6 CN **Tronco**

nº vasos **restenos (*)** no 1 ACTP 2 stent **revascul** no 1 ACTP 2 ACTP +stent 3 Qx

*Evento atribuible a re-estenosis sobre ACTP/stent previo

Cirugía no 1 revascu 2 CIV 3 insuf. Mitral 4 rotura pared libre 5 Tpte.

SEGUIMIENTO (día llamada: _____) Teléfono 1 Teléfono 2

Fecha de Ingreso IAM inicial

Exitus

Opciones	0 sigue vivo / otro dígito es nº de días desde ingreso al exitus
	-1 significa no localizado

Diagnóstico de DM

0 No confirmado 1 Si

Tratamientos al año convencional:

AAS	
OTROS antiagregantes	
Ticlopidina	
Clopidogrel	
Inh IIb-IIIa	
β- bloqueo	
IECA	
Statina o hipolip.	
Nitritos	
Antag. Ca ⁺⁺	
Diurético asa	
Espironolactona	
Carvedilol ó similar	
α-bloqueo	
Sintrom	
Insulina	
ADO	

Tratamiento seguimiento

AAS	
OTROS antiagregantes	
Ticlopidina	
Clopidogrel	
Inh IIb-IIIa	
β- bloqueo	
IECA	
Statina o hipolip.	
Nitritos	
Antag. Ca ⁺⁺	
Diurético asa	
Espironolactona	
Carvedilol ó similar	
α-bloqueo	
Sintrom	
Insulina	
ADO	

Re-ingresos

Días desde el infarto inicial				
Motivo				

Motivo	Clave
No	0
Angina	1
Nuevo-IAM	2
Insuf. Cardiaca	3
Arritmia (TV/FV)	4
ACV	5
Otras cardiacas	6
Extracardiacas	7
Revasc. Programada 1 ingr	8
Cateterismo x angor	9
Dolor aparent. No isquémico	10
Cateterismo diferido sin angor	11

Revascularización diferida

(Claves): 1 ACTP; 2) ACTP+ stent; 3) Quirúrgica

Días desde el infarto inicial			
Técnica (Claves)			

Reincorporación laboral

0. No 1. Si parcial 2 si total 3 Incapacidad tramitada 4 Jubilado antes y ahora

Situación basal

Tabaquismo

1: Activo; 2 Sedentario; 3)No autosuficiente 4) dependencia psiquiatrica

0: No; 1. Si

ANEXO II

NOMBRE:

NHC:

F. NACIMIENTO:

DIRECCION:

EDAD:

Tfnos:

FECHA INGRESO 1ER IAM:

TALLA:

PESO:

HbA1c:

Gluc.Ingreso:

Gluc Max. Ingreso:

Nº glucemias > 200:

Glucemias en planta 1er IAM:

Dx de Diabetes de Novo en UCI o planta:

SEGUIMIENTO

	Fecha ingreso	Motivo ingr. (*)	HbA1c	Gluc basal	Diagnostico DM
1- Ingreso/consulta					
2- Ingreso/consulta					
3- Ingreso/consulta					
4- Ingreso/consulta					

Revascularización diferida

Días desde el infarto inicial				
Técnica: 1) ACTP; 2) ACTP+ stent; 3) Quirúrgica				

EVALUACION

Fecha evaluación:

No evaluación:

1. Exitus 2. Deniega 3. No localizado

DIA EXITUS:

HTA:

1. Si 2. No

Tabaquismo:

1. Si 2. No 3. Exfumador

DLP:

1. Si 2. NO

DM:

0. No DM 1.Dx durante ingreso 2.Dx casual por analítica 3.Dx por sospecha clínica.

Controles glucem:

0.No controles 1.Autocontroles 2.Por MFyC 3.Autocontrol+MFyC 4.Autocontrol + Endocrino

Glucemia basal domiciliaria

1. <120 2. 121 -140 3. 141 -160 4. 161 -180 5. 185.-200 6. > 200

Situación Basal:

1. Jubilado 2.Vida laboral activa 3.Dependencia física 4.Dependencia psiquiatrica

Ejercicio:

1. Muy activo 2. Activo 3. Moderado 4. Ligera 5.No realiza ejercicio

Realiza dieta:

1. Estricta 2. Permisiva 3. En ocasiones 4. No

M. antropométricas: Talla: Peso: IMC:

P. muñeca: P. abdominal:

Exploración Física: TA: FC

TRATAMIENTO

AAS		Fibratos	
Clopidogrel		Nitritos	
Otros antiagregantes		Esteroides	
β- bloqueantes		AINES	
Carvedilol		Insulina (tipo y unidades día)	
α- bloqueantes			
IECA			
ARA II		Sulfonilurea	
Antag. Ca ⁺⁺		Biguanidas	
Diurético asa		Glitazonas	
Espironolactona		Alfa-glucosidasa	
Sintrom		Secretagogos	
Antag. Ca ⁺⁺			
Estatina			

DETERMINACIONES

Basal	<input type="text"/>
2 horas	<input type="text"/>

TSOG:

Glucomenter	<input type="text"/>
-------------	----------------------

HbA1C	<input type="text"/>	PCR	<input type="text"/>	ACTH	<input type="text"/>	C Cr/alb	<input type="text"/>
Col-Total	<input type="text"/>	Fibrinógeno	<input type="text"/>	Cortisol	<input type="text"/>	GOT	<input type="text"/>
HDL-col	<input type="text"/>	PBNP	<input type="text"/>	Insulina	<input type="text"/>	GPT	<input type="text"/>
LDL-col	<input type="text"/>	Leucocitos	<input type="text"/>	Dímero D	<input type="text"/>	Creatinina	<input type="text"/>
TAG	<input type="text"/>	Procalcitonina	<input type="text"/>	PNC	<input type="text"/>	Lp A	<input type="text"/>

