



# Leucocitos y trastornos de tolerancia a la glucosa: ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular en Atención Primaria?

J. J. SÁNCHEZ LUQUE, A. GRONDONA MAYAYO\*, J. S. LUQUE MARTÍN\*\*, C. ORTIZ GARCÍA\*\*\*, J. C. ROJANO MARTÍN\*\*\*\*, M. MORELL OCAÑA\*\*\*\*\*

*Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "Velez Sur". Vélez Málaga (Málaga).*  
 \* *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "Las Lagunas". Fuengirola (Málaga).*  
 \*\* *Médico de Atención Primaria. Centro de Salud "Jesús Cautivo". Málaga.* \*\*\* *Médico Residente Bioquímica Clínica. Hospital Clínico "Virgen de la Victoria". Málaga.* \*\*\*\* *Profesor Titular del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga.* \*\*\*\*\* *Catedrático de Bioquímica Clínica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. Jefe de Servicio del Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Clínico "Virgen de la Victoria" de Málaga.*

## Introducción

La coexistencia en el paciente diabético tipo 2 de otros factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, hipertensión arterial, obesidad), constituye el denominado por Kaplan "The deadly quartet" (1), considerando Reaven (Síndrome

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la posible coexistencia de niveles elevados de leucocitos en pacientes diabéticos tipo 2 e intolerantes a la glucosa (IG) y la relación entre los niveles de leucocitos y la existencia de eventos macrovasculares en diabéticos tipo 2 e IG. **Métodos:** Mediante muestreo aleatorio se seleccionaron 180 pacientes: 60 diabéticos tipo 2, 60 IG y 60 controles de un área de salud urbana de la provincia de Málaga, procediéndose a cumplimentar una ficha multiparamétrica de recogida de datos, empleándose el sistema JMP del SAS Institute para realizar el procesamiento estadístico. **Resultados:** Los resultados obtenidos ponen en evidencia la frecuente coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad central, hipertensión arterial, dislipemias) en diabéticos tipo 2 e IG, con un elevado número de pacientes afectos de complicaciones macrovasculares. **Conclusiones:** Se detectaron niveles elevados de leucocitos en diabéticos tipo 2 e IG respecto a los controles (asociación estadísticamente significativa) existiendo una tendencia estadística entre niveles elevados de leucocitos y riesgo de presentar eventos macrovasculares en diabéticos tipo 2 e IG, pudiendo constituir un parámetro diferenciador de aquellos pacientes con un mayor riesgo de eventos macrovasculares.

**Palabras clave:** Intolerancia a la glucosa. Diabetes tipo 2. Leucocitos. Riesgo cardiovascular.

## ABSTRACT

**Aims:** To assess the possible coexistence of high leukocyte counts in patients with type 2 diabetes (T2D) and with glucose intolerance (GI), and the relationship between the levels of the leukocyte counts and the existence of macrovascular events in T2D and GI. **Methods:** One hundred and eighty patients (60 T2D, 60 GI and 60 control (cases) were randomly selected in an urban Health Care Area in the Málaga province (Spain); a multiparametric data sheet was completed for each case using the JMP system of the SAS Institute for later statistical study. **Results:** Other cardiovascular risk factors (central-distribution obesity, high blood pressure, dyslipidaemias) frequently coexist in T2D and GI patients, with a high proportion of the patients presenting

macrovascular complications. **Conclusions:** High leukocyte counts were detected in T2D and GI patients as compared to the controls (statistically significant association); a statistical trend was detected between high leukocyte counts and the risk of macrovascular events in T2D and GI patients which might represent a differentiating parameter for patients at the highest risk of macrovascular events.

**Key words:** Glucose intolerance. Type 2 diabetes. Leukocytes. Cardiovascular risk.

"X"), como nexo común de dicho complejo sindrómico a la hiperinsulinemia/resistencia insulínica (2).

La profundización en el conocimiento de este auténtico abanico de riesgo cardiovascular ha llevado a plantear la posible existencia de otros factores de riesgo concomitantes, que puedan permitir establecer nuevas hipótesis fisiopatológicas para conocer la génesis del entramado sindrómico, así como posibilitar un mayor poder discriminativo en el cálculo del riesgo de eventos vasculares para el paciente con múltiples factores de riesgo.

Lebovitz (3) plantea la hiperuricemia como factor coexistente, Larsson y Lapidus (4,5) consideran el predominio central de la obesidad como factor fundamental en el riesgo cardiovascular y otros autores consideran a la hiperfibrinogenemia como factor asociado e implicado en el desarrollo de eventos macrovasculares (6,7).

En esta constelación de riesgo planteamos estudiar la posible existencia de otro factor a incluir en la cascada de riesgo que representa el Síndrome Metabólico Crónico, los leucocitos (8,9), valorando su posible asociación en el paciente diabético tipo 2, en el paciente intolerante a la glucosa (IG) y en las nuevas categorías propuestas por la Asociación Americana de Diabetes de glucemia basal alterada y la tolerancia a la glucosa alterada, así como analizar su posible relación con la presentación de eventos macrovasculares en estos pacientes.

## Material y métodos

Mediante muestreo aleatorio se seleccionan 180 pacientes procedentes de dos áreas de salud: "Ciudad Jardín" y "Rincón de la Victoria", ambos núcleos de población de Málaga. Se establecieron tres grupos: diabéticos tipo 2, IG y controles, de 60 pacientes cada uno de ellos.

Durante el periodo de tiempo de estudio (1997-1999) se procedió a cumplimentar una ficha multiparamétrica de elaboración propia donde se recogieron: datos de filiación, antecedentes familiares, hábitos de vida, factores de riesgo cardiovascular, complicaciones macro y microvasculares, así como tratamientos dietéticos y/o farmacológicos, parámetros analíticos y exploración clínica.

Los criterios utilizados para definir la presencia de complicaciones macrovasculares fueron:

— Vasculopatía coronaria: historia clínica de cardiopatía isquémica y alteraciones compatibles en las exploraciones complementarias (ECG, prueba de esfuerzo o estudio gammagráfico).

— Vasculopatía cerebral: historia clínica indicativa de cualquier manifestación de accidente cerebrovascular.

— Vasculopatía periférica: datos clínicos indicativos y hallazgos compatibles en la exploración clínica.

El procesamiento analítico se realizó en el laboratorio de Análisis Clínico del Hospital Materno-Infantil del complejo hospitalario "Carlos Haya".

Los cálculos estadísticos así como las representaciones gráficas se realizaron con el Programa JMP SAS Institute (10) para Apple Macintosh, procediéndose a efectuar un análisis descriptivo de variables y aplicación de test estadísticos para establecer las posibles relaciones entre variables.

## Resultados

El número de pacientes analizados fue de 180, divididos en tres grupos: 60 diabéticos tipo 2, 60 IG y 60 controles.

El perfil poblacional de los tres grupos se recoge en la Tabla 1.

El valor de los leucocitos en los pacientes diabéticos tipo 2 fue de  $7076 \pm 2266$  ml; en el grupo de IG:  $6971 \pm 2024$  ml y en el grupo control:  $6236,5 \pm 1783$  ml.

Aplicando los nuevos criterios de la Asociación Americana de Diabetes, se detecta en las nuevas categorías: glucemia basal alterada, un valor medio de leucocitos:  $6429 \pm 1824$  ml y en la tolerancia alterada a la glucosa  $7385 \pm 2097$  ml.

En el análisis estadístico, aplicando el test de comparación de medias, encontramos diferencias estadísticamente significativas, entre un valor más elevado de leucocitos en el grupo de IG con respecto al grupo control ( $p < 0,037$ ) (figura 1), encontrando una tendencia estadística ( $p < 0,0956$ ) a asociarse el valor elevado de los leucocitos a un mayor riesgo de eventos macrovasculares en la IG.

En el análisis mediante similar test, encontramos también diferencias estadísticamente significativas, entre un valor más elevado de leucocitos en el grupo de diabéticos tipo 2 con respecto al grupo control ( $p < 0,026$ ) (figura 2), encontrando una tendencia estadística a asociarse el valor elevado de los leucocitos a un mayor riesgo de eventos macrovasculares en el diabético tipo 2.

## Discusión

En nuestro estudio constatamos la coexistencia en el paciente diabético tipo 2 y en el paciente afecto de una IG


**Tabla 1. Perfil poblacional en pacientes diabéticos tipo 2, IG y grupo control**

Variables	Diabetes tipo 2	IG	Controles
Sexo	36,6% varones	41,6% varones	48,3% varones
Edad media	61,1 ± 10,6 años	61,2 ± 10,9 años	62,9 ± 8,1 años
Tiempo de evolución	6,6 ± 5,7 años	2,1 ± 2,3 años	
Indice de masa corporal	30,75 ± 5,03	30,9 ± 5,9	29,6 ± 5,0
Indice cintura/cadera	0,97 ± 0,05	0,97 ± 0,05	0,95 ± 0,008
Complicaciones macrovasculares	40%	35%	15%
Angina	16,6%	10%	3,3%
Infarto agudo de miocardio	1,6%	5%	3,3%
Insuficiencia cardíaca	11,6%	6,6%	1,6%
ACV/AIT	8,3%	5%	6,6%
Vasculopatía periférica	11,6%	10%	3,3%
HTA	65%	58,3%	41,6%
Microalbuminuria	16,6%	1,66%	0%
HVI	11,6%	16,6%	3,3%
Glucemia basal	174,6 ± 54,5 mg/dl	119,2 ± 9,4 mg/dl	91,5 ± 7,3 mg/dl
HbA1c	6,5 ± 1,6%	4,8 ± 0,6%	4,3 ± 0,4%
Creatinina	0,96 ± 0,21 mg/dl	1,02 ± 0,26 mg/dl	1,1 ± 0,77 mg/dl
Acido úrico	4,95 ± 1,37 mg/dl	5,54 ± 1,68 mg/dl	5,04 ± 1,4 mg/dl
Colesterol	222,61 ± 51,37 mg/dl	226 ± 37,2 mg/dl	224,6 ± 45,2 mg/dl
Triglicéridos	184,93 ± 157,7 mg/dl	154,6 ± 81 mg/dl	125,41 ± 79,7 mg/dl
HDL-Colesterol	49,03 ± 13 mg/dl	49,4 ± 9,75 mg/dl	51,7 ± 13 mg/dl
LDL-Colesterol	135,9 ± 41 mg/dl	147,37 ± 35,2 mg/dl	147,4 ± 42,5 mg/dl

ACV: Accidente cerebrovascular.

AIT: Accidente isquémico transitorio.

HTA: Hipertensión arterial.

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

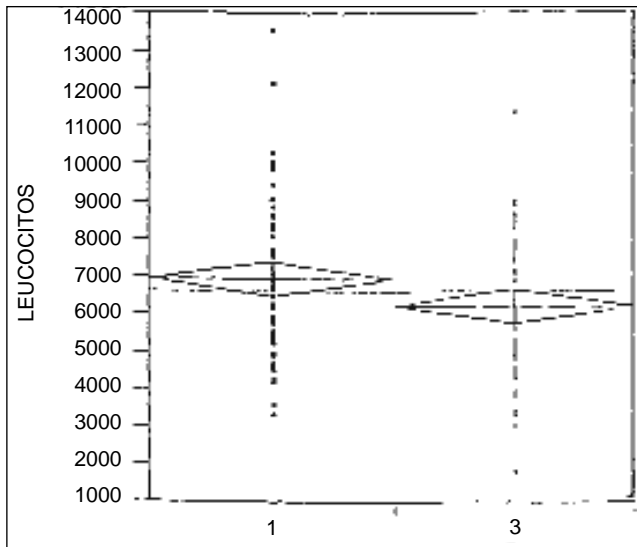


Figura 1. Valor de los leucocitos mediante test de comparación de medias en intolerancia hidrocabonada y grupo control. 1: Intolerancia hidrocabonada. 3: Grupo control.

de otros factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipemia y obesidad de predominio central, detectándose una elevada prevalencia de todos estos factores, con el consiguiente riesgo elevado de complicaciones macrovasculares.

Este tipo de complicaciones se detectan en un elevado número de pacientes diabéticos tipo 2, presentando el paciente con IG también una alta presentación de este tipo de eventos, lo cual nos lleva a plantear la importancia del control estricto de la glucemia, en ese frágil umbral (11) que la IG representa, como estadio intermedio en el desarrollo de una diabetes mellitus tipo 2.

La nueva clasificación propuesta por la Asociación Americana de Diabetes nos permite detectar en las dos categorías intermedias, glucemia basal alterada y tolerancia a la glucosa alterada, la existencia de un valor más elevado de leucocitos que en el grupo control.

En lo que respecta al análisis comparativo entre diabéticos tipo 2 y grupo control, así como al realizado entre IG y controles, nos permite detectar diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta al valor de leucocitos, con lo cual planteamos su posible inclusión como nuevo parámetro a integrar en el conjunto sindrómico que representa el Síndrome Metabólico Crónico y su posible carácter discriminativo en el riesgo de desarrollar eventos macrovasculares al detectar una tendencia estadística en su asociación con este tipo de complicaciones.

En el *Cardiovascular Health Study* (9) se constató en lo que respecta a la relación del recuento leucocitario con otros factores de riesgo cardiovascular su correlación positiva con una mayor concentración de factores de la coagulación (fibrinógeno y factores VII y VIII), triglicéridos y glucosa.

La elevación de leucocitos puede deberse a la insulino-resistencia que encontramos en la diabetes y en la intole-

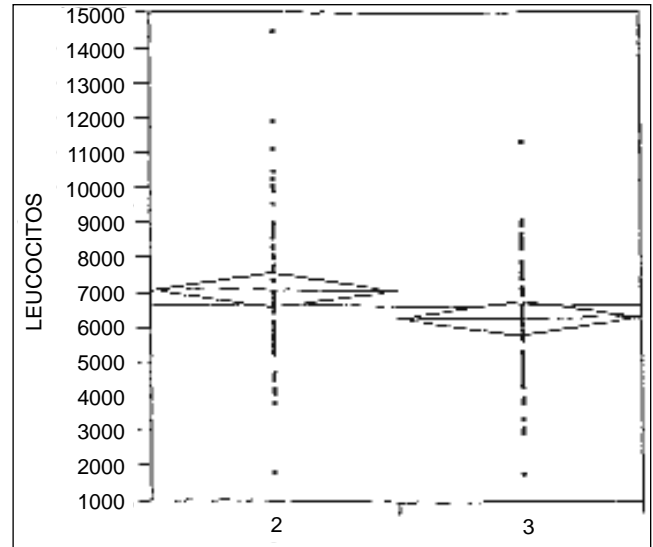


Figura 2. Valor de los leucocitos mediante test de comparación de medias en diabetes tipo 2 y grupo control. 2: Diabetes tipo 2. 3: Grupo control.

rancia (12,13), siendo la responsable de que los leucocitos se comporten de forma similar al efecto ejercido en un estado fisiológico, el postpandrial, en el cual los leucocitos se liberan del lecho de los vasos sanguíneos y aumentan su adhesividad (8).

El diseño de modelos multiparamétricos de riesgo (14,15) permitiría discriminar los pacientes diabéticos tipo 2 e IG con una mayor predisposición a desarrollar complicaciones macrovasculares, lo cual requeriría un abordaje más estricto de los factores implicados en dichos modelos, para evitar el desarrollo de complicaciones, mediante una correcta prevención secundaria a través de un diagnóstico y tratamiento precoz, constituyendo los leucocitos otro nuevo factor concomitante a considerar y que puede permitir establecer nuevas hipótesis fisiopatológicas para conocer la génesis del entramado sindrómico que representa el Síndrome Metabólico Crónico.

## Bibliografía

1. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 146: 1514-1520.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
3. Lebovitz HE. Etiología y características del síndrome metabólico. En: *Mejorando el tratamiento del síndrome metabólico. Simposium Europeo de Glasgow, Bayer*; 1993: 5-7.
4. Larsson B, Suardudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13 years follow up of participants in the population study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288: 1401-1404.
5. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death. A 12



years follow up of participants in the population study of women in Gothenburg. *Br Med J* 1984; 289: 1257-1260.

6. Calvillán M, Pérez F, Martínez MT, Gutierrez MD, Serrano Ríos M. Factores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus. En: *Clínicas Españolas de Medicina Interna. Factores de riesgo vascular. Sociedad Española de Medicina Interna. M.S.D. Madrid* 1993: 63-84.

7. Ganda OM, Arkin CF. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1245-1250.

8. Lefebvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diab Med* 1998; 15 suppl 4: S63-8.

9. Bovill EG, Bild DE, Heiss G. White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1107-1115.

10. SAS Institute Inc. *JMP ser's Guide*. 1989.

11. Costa B. Intolerancia a la glucosa. Ese frágil umbral hacia la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 180-182.

12. Garg A. Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. *Diabetes Care* 1996; 19: 387-389.

13. Garg A, Haffner SM. Insulin resistance and atherosclerosis an overview. *Diabetes Care* 1996; 19: 274.

14. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF. Incidence of coronary disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham study. *JAMA* 1986; 256: 2835-2838.

15. Assman G, Schulte H. Resultados y conclusiones del estudio cardiovascular prospectivo de Münster (Procarn). En: *Carmena. Lipoproteínas de alta densidad y enfermedad coronaria. J. R. Prous Science publishers. Barcelona* 1991: 31-74.

**Correspondencia:**

Carmen Ortiz García  
C/ Martínez de la Rosa, 39 - 7.º - A  
29009 Málaga