

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE SANTIAGO DE CUBA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL

“CARLOS MANUEL DE CÉSPEDES DEL CASTILLO”

ÍNDICE PREDICTIVO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

EDUARDO RENÉ VALDÉS RAMOS

Bayamo

2022

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE SANTIAGO DE CUBA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL

“CARLOS MANUEL DE CÉSPEDES DEL CASTILLO”

ÍNDICE PREDICTIVO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. EDUARDO RENÉ VALDÉS RAMOS

Tutor: Prof. Tit., Dr. Alexis Álvarez Aliaga, Dr. C

Bayamo

2022

PENSAMIENTO

“El único autógrafo digno de un hombre es el que deja escrito con sus obras”

José Martí

AGRADECIMIENTOS

Al tutor, profesor Dr. C Alexis Álvarez Aliaga, por contribuir decisivamente a esta investigación, su rigor científico y elevados conocimientos sobre el tema permitieron la realización del estudio.

A la profesora Dra. C Deysi Navarro Despaigne, por dedicar parte de su vida a nuestra formación médica y humana. Fue, desde el inicio del trabajo una fuente inspiradora constante.

Al profesor Dr. C Julio César González Aguilera, por sus oportunas recomendaciones, que hicieron de esta tesis una mejor investigación.

Al profesor Dr. Manuel Emiliano Licea Puig, por ser un referente en el tema de la diabetes mellitus y trasmitirme su pensamiento médico.

A la profesora de Español Silvia Vázquez Fonseca, por sentirse parte de este estudio. Su aporte sobrepasó a la corrección gramatical del mismo.

Al Licenciado en informática Bedael Fernández Martínez, por su inestimable contribución.

A las residentes de Endocrinología Nadia Tamayo Torres y Yuneisy Sánchez Arévalo, por su papel en la recolección del dato primario.

A los trabajadores del Centro de Atención al Diabético, por su incondicional ayuda.

A todos los que de una forma u otra han contribuido con este trabajo.

A todos, muchas gracias.

E.V.R

DEDICATORIA

A mis padres, hermanos, esposa e hijos:
por su incondicional apoyo.

SÍNTESIS

Introducción. La cardiopatía isquémica es el problema clínico más relevante de la aterosclerosis en los individuos con diabetes mellitus. Objetivo. Evaluar la capacidad de un índice, basado en factores asociados al riesgo, para predecir el desarrollo de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Método. Se realizó un estudio analítico de tipo casos y controles, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Centro de Atención al Diabético adjunto al Hospital General Provincial “Carlos Manuel de Céspedes” de Bayamo, desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2020. Resultados. El modelo de regresión logística confirmó que los factores con mayor influencia independiente en el desarrollo de la cardiopatía isquémica fueron: la enfermedad arterial periférica, la hipertrofia ventricular izquierda, un tiempo de diabetes mayor de 10 años y la hipertensión arterial. El índice tuvo buena capacidad predictiva (área bajo la curva de 0,90; intervalo de confianza del 95% = 0,86-0,94; $p = 0,000$) y calibración (prueba de Hosmer y Lemeshow $p = 0,555$). Conclusiones. El índice creado y validado permite predecir, con una discriminación adecuada, el desarrollo de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS

Pág.

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	9
1.1 Aspectos generales sobre la diabetes mellitus tipo 2	9
1.1.1 Definición	9
1.1.2 Diagnóstico y clasificación	9
1.1.3 Fisiopatología.....	10
1.1.4 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular	10
1.1.5 Complicaciones	11
1.2 Cardiopatía isquémica.....	13
1.2.1 Definición	13
1.2.2 Clasificación	13
1.2.3 Mecanismos causales	14
1.2.4 Fisiopatología de la aterosclerosis	15
1.2.5 Prevención	21
1.3 Características generales de los índices predictivos cardiovasculares.....	22
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO	28
2.1. Clasificación de la investigación	28
2.2. Criterios de inclusión y exclusión	28
2.3. Fuente de obtención de los casos y controles	31
2.4. Características de universo y muestra	32
2.5. Métodos empleados en la investigación	33
2.6 Diseño de la investigación	34

2.6.1 Delimitación y operacionalización de las variables.....	35
2.6.2 Técnica y procedimientos en la obtención de la información.....	38
2.7 Control de sesgos	40
2.8 Análisis estadístico.....	41
2.8.1 Construcción del índice de predicción	43
2.8.2 Capacidad discriminativa del índice	44
2.8.3 Validación del índice	45
2.9 Regulaciones éticas.....	47
CAPÍTULO III. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	50
3.1 Resultados	50
3.1.1 Descripción de las características clínicas y los valores basales de los marcadores biológicos de la población de estudio	50
3.1.2 Factores asociados al riesgo de cardiopatía isquémica	51
3.1.3 Construcción del índice	52
3.1.4 Capacidad discriminativa del índice y su calibración	53
3.1.5 Proceso de validación	53
3.2 Discusión de los resultados.....	54
3.2.1 Identificación de los factores de riesgo de la cardiopatía isquémica.....	55
3.2.2 Construcción y validación del índice predictivo de cardiopatía isquémica ..	91
CONCLUSIONES	98
RECOMENDACIONES	100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud a nivel mundial. ¹ Según la Federación Internacional de Diabetes, ² en el año 2021 vivían en el mundo 537 millones de personas con diabetes, y murieron a causa de este padecimiento más de cuatro millones de individuos entre 20 y 79 años. La DM tipo 2 representa más del 90 % de esta enfermedad en el mundo.

Cuba no escapa a esta problemática y, al cierre del año 2020, la prevalencia de DM fue de 66,9 x 1000 habitantes. Fallecieron por este padecimiento 2 381 personas, para una tasa de 21,2 defunciones x 100 000 habitantes; por esta razón constituye la séptima causa de muerte en el país. ³

Por su parte la cardiopatía isquémica (CI), en el año 2017, afectó a alrededor de 126 millones de personas en todo el mundo y se le atribuyeron 8, 9 millones de muertes, lo que la convierte en la principal causa de mortalidad a nivel mundial. ⁴ En Cuba, en el año 2020 la CI produjo 27 054 defunciones, y representa, también, la primera causa de muerte en el país. ³

La CI es el problema clínico más relevante de la aterosclerosis en las personas con DM tipo 2 y se le atribuye la responsabilidad del 70 al 80 % de las muertes en estos individuos. ⁵⁻⁷ Asimismo, la afectación coronaria en los sujetos con diabetes es más intensa, precoz, extensa y con un mayor número de segmentos vasculares afectados que en aquellos sin esta enfermedad. ^{8, 9}

Por su parte, los individuos con DM tipo 2 tienen un riesgo de CI 2 a 4 veces superior al observado en la población general. ^{10,11} En este sentido, el 32 % de cualquier

enfermedad cardiovascular, el 21 % de la enfermedad coronaria y el 10 % del infarto de miocardio (IM) se relacionan con la diabetes. ^{12,13}

En este contexto, la DM se considera un equivalente de riesgo coronario. ^{14,15} No obstante, hay evidencias de una amplia distribución del riesgo de CI en los pacientes con DM tipo 2 en función, entre otras causas, del control de la glucemia, los años de evolución de la enfermedad y la cantidad de riesgo atribuible a otros factores concomitantes. ^{16,17}

De ahí que, la mayoría de las sociedades científicas recomienden evaluar de manera individualizada el riesgo cardiovascular (RCV) en las personas con DM. ^{5,10,18,19} Ello permite dirigir las intervenciones cardiovasculares preventivas, como el uso de antiagregantes plaquetarios y estatinas, a los pacientes en más alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). ^{20,21}

En la actualidad, existen varias escalas de predicción del riesgo de CI desarrolladas en población general. Entre las más utilizados están las de Framingham, ²² la función European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), ²³ las tablas de Gaziano, ²⁴ las tablas de bolsillo de la Organización Mundial de la Salud, ²⁵ y el Risk Estimator Plus de la American Association of Clinical Endocrinologists. ²⁶ Estos modelos son herramientas clínicas esenciales para la prevención de la CI, pero tienen todavía puntos débiles. ²⁷

Entre las limitaciones de estos instrumentos, los estudiosos señalan que evalúan un número restringido de factores de riesgo, lo que disminuye su capacidad predictiva. ^{27,28} Este aspecto cobra mayor importancia en las personas con DM tipo 2, en las cuales se

añaden otras condiciones dependientes de la enfermedad como la duración de la misma, el control glucémico y la microalbuminuria, que aceleran el proceso aterosclerótico.^{29,30}

Otro inconveniente de estos modelos de predicción del RCV es la necesidad de adaptación para ser extrapolados de una población a otra. En este sentido, varios estudios avalan que la validación de estos instrumentos en personas con DM tiene pobres resultados.^(27,28,31,32) Ninguna de estas escalas de riesgo se ha validado en la población cubana.

Adicionalmente, las tablas de riesgo basadas en la función de Framingham²² tienden a infraestimar el riesgo en los individuos con diabetes ya que este estudio incluía a relativamente pocas personas con este padecimiento. Por su parte, la función SCORE²³ no incluye la diabetes entre sus indicadores, lo que puede constituir una limitante para su uso en sujetos con esta dolencia.

Otras limitaciones de las escalas de riesgo desarrolladas en población general son: baja sensibilidad, predicen mejor el riesgo en sujetos de mayor edad que en jóvenes, no tienen en cuenta el tiempo de exposición a los factores de riesgo evaluados y el aumento de los costos en la atención médica, ya que exigen exámenes de laboratorio. En los últimos años se han desarrollado modelos de predicción del RCV específicos para la población con DM tipo 2. Entre los más empleados resaltan el UKPDS risk engine,³³ el ADVANCE risk engine,³⁴ el Swedish National Diabetes Register,³⁵ la Diabetes Cohort Study³⁶ y el Fremantle Diabetes Study.³⁷

Sin embargo, solo una minoría de ellos se ha validado externamente.^{15,27,28} En este sentido, varios estudios apuntan a que los índices de riesgo específicos para población con DM tienen una discriminación y calibración inadecuadas, en otras poblaciones distintas para las cuales se elaboraron.^{31,32}

Tal es el caso de un reciente metaanálisis³⁸ que analizó 34 modelos de predicción del RCV desarrollados específicamente para pacientes con diabetes, de los cuales solo 17 estaban validados externamente, y comprobó una capacidad discriminativa baja (prueba C estadística = 0,68). De igual forma, Van der Leeuw J y otros³⁹ evaluaron 10 modelos de predicción del RCV específicos para pacientes con DM tipo 2 y observaron una capacidad discriminativa mala-moderada, con la prueba C estadística en rangos de 0,54 [intervalo de confianza (IC) del 95 % = 0,46- 0,63] a 0,76 (IC del 95 % = 0,67-0,84).

A todo lo anterior hay que agregar que el UKPDS Risk Engine³³ y el ADVANCE risk engine,³⁴ los más comúnmente utilizados, son estudios de intervención terapéutica, por lo que los pacientes no son representativos de la población general. Además, en el caso del primero solo puede usarse en personas con DM tipo 2 de reciente diagnóstico. Finalmente, es importante señalar que el tratamiento de la DM tipo 2 se ha modificado considerablemente, lo que cuestiona el uso de los modelos predictivos no contemporáneos en la práctica clínica actual.

En la literatura nacional consultada no hay evidencias de investigaciones sobre una escala específica para predecir la CI en pacientes con DM en Cuba, tampoco se

encontraron reportes de estudios que validen estos índices internacionales, ni se dispone de un índice adaptado a las condiciones clínicas y epidemiológicas del país.

Las consideraciones anteriores justifican la realización de investigaciones que permitan identificar con exactitud los factores predictores de CI en las personas con DM tipo 2, así como disponer de un índice contemporáneo, específico para pacientes con diabetes tipo 2 y adaptado a las a las características de la población cubana.

Todo lo expresado con anterioridad sería viable si la presente tesis da respuesta al siguiente problema científico: se desconoce si, con un índice sustentado en factores asociados al riesgo, se podrá predecir el desarrollo de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Se parte de la hipótesis de que un índice, basado en factores asociados al riesgo de cardiopatía isquémica como la edad, el sexo, el tabaquismo, la comorbilidad asociada, los marcadores biológicos y las condiciones propias de la diabetes, permitirá predecir el desarrollo de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Para dar respuesta al problema científico e hipótesis planteadas, se formula el objetivo siguiente:

Objetivo general

Evaluar la capacidad de un índice, basado en factores asociados al riesgo, para predecir el desarrollo de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Objetivos específicos

1. Identificar los factores asociados al riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

2. Crear un índice, basado en los factores de riesgo identificados, para predecir el desarrollo de cardiopatía isquémica.

3. Validar la capacidad del índice para predecir el desarrollo de cardiopatía isquémica.

Al cumplir los fines antes expuestos, el aporte teórico de la presente investigación está dado en que identifica un grupo de factores de riesgo para el desarrollo de la CI en los pacientes con DM tipo 2, donde resaltan: la enfermedad arterial periférica, la hipertrofia ventricular izquierda, un tiempo de diabetes mayor de 10 años y la hipertensión arterial. El aspecto novedoso del estudio radica en que, por primera vez en Cuba se crea y se valida un índice con capacidad para predecir la aparición de la CI en los pacientes con DM tipo 2. Asimismo, la escala incluyó algunas condiciones propias de la diabetes (control glucémico, tiempo de DM, microalbuminuria) y consecuentes a la aterosclerosis (enfermedad arterial periférica) con probada relación fisiopatológica con la CI, que por lo general no son evaluadas en los modelos de predicción del RCV actuales.

La significación práctica del estudio reside en que proporciona una herramienta asequible, económica, de fácil aplicabilidad clínica que permite identificar los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar CI y estratificar el riesgo. Esta estimación, llevada a escala individual, facilita la prioridad de las actuaciones preventivas que permitan disminuir su incidencia.

Igualmente, se seleccionaron puntos de corte de mayor sensibilidad y especificidad de las variables biológicas para predecir la cardiopatía isquémica en la población objeto de investigación, hecho que no limita su extrapolación al resto del territorio nacional.

Desde el punto de vista metodológico se realizó un estudio analítico de tipo casos y controles en pacientes con DM tipo 2, atendidos en el centro de atención al diabético adjunto al hospital general provincial “Carlos Manuel de Céspedes” del municipio Bayamo, provincia de Granma, desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2020.

Se seleccionó este diseño porque es el ideal para identificar los factores de riesgo en enfermedades con largo período en aparecer como la CI; permite el análisis de varios factores de riesgo para una determinada enfermedad; y suelen exigir menos tiempo y ser menos costosos que los estudios de cohorte.

Para la selección de las variables evaluadas se realizó una revisión extensa de la bibliografía, además de considerar la experiencia del autor y la consulta a expertos. Se utilizaron métodos empíricos, teóricos y estadísticos, que se explican y detallan en el capítulo correspondiente.

La tesis se estructuró de la siguiente manera: introducción, tres capítulos, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas, bibliografía y anexos. El primer capítulo trata las bases teóricas de la DM tipo 2, la CI e índices de predicción del RCV; el segundo describe el diseño metodológico utilizado en el estudio; y en el tercero, se exponen los resultados y se realiza la discusión de los mismos.

CAPÍTULO I. DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

CAPÍTULO I. DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Objetivos:

1. Describir aspectos generales sobre la DM tipo 2, basándose en la definición, diagnóstico, fisiopatología, tratamiento y complicaciones.
2. Presentar una revisión actualizada sobre la CI, enfatizando en la definición, clasificación, fisiopatología, factores de riesgo y prevención.
3. Explicar algunas características generales de los índices de predicción del RCV.

1.1 Aspectos generales sobre la diabetes mellitus tipo 2

1.1.1 Definición

La DM tipo 2 se describe como un síndrome heterogéneo, caracterizado por una hiperglucemia crónica como consecuencia de numerosas alteraciones en diversos sistemas, que tienen como eje central una disfunción de las células beta del páncreas, expresada como una disminución de la respuesta secretora inicial de insulina, o como un aumento de la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia posprandial mantenida, que resulta de la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina, o simultáneamente como ambos trastornos.^{2,40}

1.1.2 Diagnóstico y clasificación

Los criterios de clasificación de la DM del comité internacional de expertos de la Asociación Americana de Diabetes⁴⁰ son los más utilizados en la actualidad (anexo 1). Se basan fundamentalmente en su etiología y características fisiopatológicas, y no en el tipo de tratamiento como las clasificaciones anteriores.

En opinión del autor de la presente tesis, disminuir las cifras diagnósticas de la glucemia en ayunas a 126 mg/dL (7,0 mmol/L) fue uno de los cambios más importantes de esta clasificación. Otros aspectos novedosos son utilizar la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en el diagnóstico de la DM y la introducción del término "Prediabetes". ^{41,42}

1.1.3 Fisiopatología

El modelo más utilizado para explicar la evolución natural de la DM tipo 2 asume que las personas destinadas a desarrollar esta enfermedad (susceptibilidad genética) una agresión desencadenante (factores ambientales) pondrían en marcha anomalías (resistencia insulínica, defectos en la secreción de insulina y otras) que generan una pérdida progresiva de la masa de las células β pancreáticas, que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia. ⁴³⁻⁴⁵

1.1.4 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular

La ECVA es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con DM tipo 2, ^{4,6,7,10-19} por ende, resulta prioritario identificar el efecto de los fármacos utilizados para disminuir la glucemia sobre la CI. Los grupos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se muestran en el anexo 2.

Varios metaanálisis ^{46,47} confirman que los secretagogos de insulina se asocian con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con el placebo u otros fármacos antihiperglucemiantes. Hay que destacar que, dentro de este grupo de medicamento, la glimepirida se asoció con el mejor resultado clínico, mostrando la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares más bajos. ⁴⁷

En contraste, hay suficientes evidencias de que la metformina disminuye el riesgo de episodios cardiovasculares y muerte.^{48,49} Un reciente metaanálisis comprobó que la metformina se asoció con un menor riesgo de eventos cardíacos adversos mayores en comparación con los tratamientos de comprobación [odds ratio (OR) = 0,52; IC del 95 % = 0,37, 0,73; $p < 0,001$].⁵⁰

Por su parte, la insulina no ha mostrado efectos significativos sobre los eventos cardiovasculares adversos mayores, la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por insuficiencia cardíaca.⁵¹

En los últimos años se han realizado ensayos clínicos sobre la evolución cardiovascular con los fármacos nuevos para tratar la DM tipo 2. Así, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 han exhibido un efecto neutral sobre los eventos cardiovasculares.^{52,53}

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 demostraron que disminuyen significativamente el criterio de valoración compuesto por muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular, frente al placebo. Del mismo modo, exhibieron beneficios sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca.^{54,55}

Por su parte, los ensayos con agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón han demostrado beneficio cardiovascular al reducir el desenlace combinado de 3 puntos (mortalidad cardiovascular, IM no mortal y accidente cerebrovascular no fatal) frente al placebo en la protección de episodios cardiovasculares.^{56,57}

1.1.5 Complicaciones

Las complicaciones crónicas de la DM afectan sobre todo al sistema cardiovascular; también ocurren en los nervios, la piel y el cristalino. La enfermedad vascular diabética

se divide en dos categorías: la microangiopatía diabética, que afecta a los vasos de pequeño calibre de la retina, el Sistema Nervioso Central y el riñón; y la macroangiopatía diabética, que daña las arterias de mediano y gran calibre a nivel coronario, cerebrovascular y vascular periférico.^{6,9,58,59}

Varias de las complicaciones de la diabetes se han evaluado como predictores de CI en los pacientes con DM tipo 2. Tal es el caso de la nefropatía diabética (ND), la cual expresa el deterioro estructural y funcional del aparato glomerular como consecuencia de la hiperglucemia crónica.^{58,59,60}

La microalbuminuria (ND incipiente) es la que más se ha analizado como factor de riesgo de CI ya que, además de ser un predictor de riesgo establecido de función renal anormal, refleja un daño vascular en todo el cuerpo y es considerada un marcador de disfunción endotelial.^{5,6,10,60}

De igual forma, la presencia y la gravedad de la retinopatía diabética (RD) se han valorado como factor de riesgo de CI, aunque con menor frecuencia que la ND. La RD es el compromiso de la retina causado por la hiperglucemia crónica, la cual genera cambios vasculares que se traducen en lesión e isquemia.⁶¹

La neuropatía diabética se define como la presencia de síntomas o signos de disfunción del Sistema Nervioso Periférico en el paciente con DM, una vez excluidas otras causas.^{62,63} Su evaluación tiene como inconvenientes lo difícil que resulta en la práctica médica homogeneizar los criterios diagnósticos y la diversidad de formas clínicas en que se presenta.

La enfermedad arterial periférica (EAP) denota una oclusión completa o parcial de una o más de las arterias periféricas de las extremidades superiores e inferiores, lo que puede conducir a una reducción del flujo sanguíneo o pérdida de tejido. ⁶⁴

En la DM, la alteración fisiopatológica central de la EAP es el proceso de aterosclerosis; y las arterias de los miembros inferiores son las que se encuentran mayormente comprometidas. ⁶⁵ Es por ello que, generalmente, el estudio de esta complicación se limita a la macroangiopatía de los miembros inferiores.

La enfermedad cerebrovascular isquémica (ECVI) resulta de la pérdida funcional transitoria o permanente de una parte del Sistema Nervioso Central causada por oclusión de una arteria encefálica. ^{66,67} Incluye al accidente cerebrovascular isquémico y al accidente isquémico transitorio.

1.2 Cardiopatía isquémica

1.2.1 Definición

La CI se define como las manifestaciones clínicas y electrocardiográficas que resultan de la disminución, en forma aguda o crónica, del flujo sanguíneo coronario como consecuencia de alteraciones tanto funcionales como orgánicas, en su gran mayoría de origen aterosclerótico. ^{68,69}

1.2.2 Clasificación

La CI tiene varias formas clínicas; ⁶⁸ pero en la presente investigación se incluye a la angina de pecho y al IM, por motivos que se explican más adelante en el capítulo del diseño metodológico.

El IM, según la cuarta definición universal del IM, ⁷⁰ es la presencia de daño miocárdico agudo detectado por la elevación de biomarcadores cardiacos en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda.

En la práctica clínica es habitual clasificar el IM en aquellos con elevación del segmento ST y sin elevación del segmento ST. Además, desde la perspectiva patológica se clasifica como IM tipo 1 al causado por una enfermedad coronaria aterotrombótica, que suele precipitarse por la rotura o erosión de una placa aterosclerótica. Esta categoría está más relacionada con DM. ⁶⁸⁻⁷⁰

La angina se define como un dolor torácico opresivo, o sus variantes clínicas, secundario a isquemia en el miocardio. Se clasifica en estable, cuando sus características clínicas no han variado en el último mes; y en inestable, cuando han variado en el último mes, o apareció en el último mes. ^{68,69}

1.2.3 Mecanismos causales

La causa más frecuente de la CI es la aterosclerosis. Se define como una alteración patológica de las arterias coronarias caracterizada por el depósito anormal de lípidos y tejido fibroso en la pared arterial, que desorganiza la arquitectura, la función de los vasos y reduce en forma variable el flujo sanguíneo al miocardio. ^{71,72}

La aterosclerosis en los individuos con DM se parece, en términos generales, a la observada en no diabéticos, pero con algunas particularidades. Así, por ejemplo, en la pared arterial no solo aparecen las placas de ateroma en la íntima, sino también, calcificaciones en la capa media, conocida como esclerosis de Mönckeberg, que causan un remodelado de la pared, con rigidez y pérdida de la distensibilidad. ⁷³

De igual forma la placa ateroesclerótica en los individuos con DM tiende a desarrollarse más temprano, a evolucionar más rápido, a ser más difusa y con mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica que en las personas sin diabetes.^{8,9,13}

1.2.4 Fisiopatología de la aterosclerosis

En la actualidad hay consenso en que el fenómeno inicial del proceso de aterosclerosis es la disfunción endotelial, ⁷⁴ la cual se define como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, y que facilita el desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. ^{74,75}

En la DM tipo 2 existen una serie de factores específicos de esta enfermedad como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina (RI), la glucosilación de lipoproteínas, el estrés oxidativo, la inflamación y el estado protrombótico que producen disfunción endotelial y aceleran el proceso aterosclerótico. ^{75,76} Los mismos se describen a continuación.

Hiperglucemia

La hiperglucemia crónica se asocia con un aumento de la formación de productos avanzados de la glicosilación, hiperactividad del complejo aldosa reductasa-proteína quinasa C y aumento de flujo en la vía de la hexosamina, lo cual provoca disfunción endotelial y acelera el proceso de aterogénesis. ⁷⁶⁻⁷⁸

Los productos avanzados de la glicosilación modifican las señales de transmisión celular en el endotelio, lo que facilita la permeabilidad de la barrera unicelular para agentes proaterotrombóticos hacia la íntima y la muscular media como el colesterol

unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), los radicales libres, las citocinas proinflamatorias y los macrófagos, todos los cuales son elementos constitutivos básicos de la placa de ateroma.⁷⁹

Por otra parte, los productos avanzados de la glicosilación reaccionan con el óxido nítrico y lo inactivan, con ello ocasionan un defecto en la relajación vascular; aumentan la producción del anión superóxido; y activan los monocitos macrófagos, causantes de que incrementen su síntesis de citocinas proinflamatorias, todo lo cual favorece la aterogénesis.⁸⁰

Resistencia a la insulina

En circunstancias normales, la insulina ejerce su acción antiaterogénica actuando en las células endoteliales y las células musculares lisas a través de la vía metabólica fosfoinositol-3 cinasa, mediante el aumento de la producción de óxido nítrico y contrarrestar con la liberación de factores de crecimiento.^{76,81}

En presencia de RI se inhibe la vía metabólica fosfoinositol-3 cinasa y el hiperinsulinismo compensatorio activa la vía MAP-cinasa (mitogen-activated protein-kinase), lo que conduce a la potenciación de factores aterogénicos como el factor nuclear κ B, la proliferación de células musculares lisas, entre otros.^{76,81,82}

Inflamación

En los últimos años se han acumulado evidencias científicas sobre el papel fisiopatológico de la inflamación crónica leve en la patogénesis de la DM tipo 2 y la aterosclerosis.⁸³ El componente inflamatorio habitualmente aparece por un incremento en el roce endotelial, generado por el aumento de la viscosidad sanguínea; y también

puede tener su origen en los adipocitos, los que secretan citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1 y 6. ^{83,84}

Estado protrombótico

En individuos con DM se han encontrado alteraciones hemorreológicas como el aumento de la viscosidad sanguínea y plasmática, así como alteraciones en la deformabilidad eritrocitaria. Igualmente existe una hiperactivación e hiperagregabilidad plaquetarias. ⁸⁵

Asimismo, la DM se asocia con alteraciones de coagulación y la fibrinólisis que en conjunto condicionan una situación procoagulante. Hay aumento de los factores de la coagulación: fibrinógeno, VII, VIII, XI, XII y de von Willebrand; de la Calicreína y del inhibidor del activador de plasminógeno-1; y disminución de la concentración plasmática de antitrombina III y proteína C anticoagulante, todo lo cual predispone a la trombosis.

^{85,86}

Estrés oxidativo

Existen varios mecanismos implicados en el incremento del estrés oxidativo en la DM, entre los cuales se encuentran la autooxidación de la glucosa, la glucosilación de proteínas, la activación de la vía de los polioles y la disminución de las defensas antioxidantes. ⁸⁷

Hace varios años se identificaron las especies reactivas de oxígeno como el vínculo causal entre la hiperglucemia y cuatro vías aparentemente independientes que están involucradas en la patogénesis de la enfermedad vascular asociada a la diabetes. ⁸⁸ No obstante, los ensayos clínicos no han demostrado los beneficios de los antioxidantes y

algunos estudios experimentales recientes muestran que las especies reactivas de oxígeno son prescindibles para la patogenia de las complicaciones diabéticas.^{88,89}

La RI, la inflamación, el estado protrombótico y el estrés oxidativo tienen un elevado costo y poca disponibilidad en muchos centros de salud en el mundo; de ahí que, por lo general, no son incluidos en las escalas predictivas del RCV. Por el contrario, la hiperglucemia, el tiempo de evolución y la microalbuminuria son factores propios de la diabetes evaluados por la mayoría modelos de predicción del RCV.³³⁻³⁷

Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos

El tabaquismo tiene una probada relación fisiopatológica con la aterosclerosis en los pacientes con DM tipo 2.⁹⁰ Uno de los criterios más utilizado para su evaluación es la cantidad de tabaco consumido, cuyo indicador es el número paquetes/año. No existe un umbral de seguridad para el consumo del tabaco y se plantea que tan perjudicial es consumir 20 paquetes/año como 3; no obstante, la mayoría de los estudios realizados han observado una relación dosis/respuesta.⁹¹

Hipertensión arterial: la mayoría de las guías^{92,93,94} definen la HTA como la elevación de la presión arterial (PA) sistólica a 140 mmHg o más, o la PA diastólica a 90 mmHg o más, o ambos valores inclusive. La Guía cubana de HTA⁹⁴ tiene la ventaja de estar basada en una población con características similares a la del presente estudio.

Dislipidemia: la clasificación aplicable a la práctica clínica es una de las más utilizadas. Expresa el tipo de lípido o lipoproteína que se encuentra alterada: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL).⁹⁵ La evaluación del cociente aterogénico colesterol total/ c-HDL es importante,

ya que forma parte de la dislipidemia aterogénica presente en los pacientes con DM tipo 2.⁹⁶

Obesidad: la medida más directa de la grasa corporal se puede realizar a través de medios complementarios (tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear), los cuales poseen una buena precisión, pero son poco prácticos para el uso clínico diario.⁹⁷

El diagnóstico de obesidad se realiza basado en el índice de masa corporal (IMC), que es la medida más utilizada en la actualidad.⁹⁸ Otra medida antropométrica empleada es la circunferencia de la cintura, por el valor que tiene para establecer pronóstico de comorbilidades, sobre todo de tipo metabólico y cardiovascular.⁹⁹

Otros FRCV clásicos que se tienen en cuenta en la mayoría de los modelos de predicción del RCV son la edad, el sexo, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (ECP) y el sedentarismo.

Factores de riesgo cardiovascular no tradicionales

Fibrinógeno: en personas con DM tipo 2 los niveles elevados de fibrinógeno plasmático aumentan el riesgo de enfermedad coronaria a través de mecanismos fisiopatológicos que involucran la infiltración de la pared arterial y aterogénesis, el incremento de la agregación plaquetaria, la formación y persistencia de trombos de fibrina, el aumento de la viscosidad de la sangre y de la agregación de los hematíes.¹⁰⁰

Proteína C reactiva: diferentes estudios indican que el nivel elevado de proteína C reactiva se asocia de forma independiente con la futura mortalidad cardiovascular en pacientes con DM tipo 2; sin embargo, hasta hoy no se ha aceptado incluirlo como

FRCV, sino como marcador en la evaluación del riesgo cardiovascular. ^{101,102} Algo similar sucede con el fibrinógeno.

Homocisteína: existen evidencias de que la elevación en el plasma de la homocisteína es un marcador de riesgo de trombosis y enfermedad vascular; no obstante, su relación con la ECVA permanece siendo controversial. ¹⁰³ Se considera un marcador de segunda línea, dado que no existen estrategias que demuestren que su disminución reduzca el riesgo cardiovascular. ^{103,104}

La lipoproteína (a) favorece la proliferación de las células musculares lisas, aumenta la oxidación de LDL, disminuye la dilatación endotelio-dependiente, y disminuye la fibrinólisis, factores estos involucrados en el proceso de aterogénesis. ¹⁰⁵ Se puede medir para refinar la evaluación de pacientes con alto riesgo de recurrencia de un evento cardiovasculares, pero aún por su alto costo, sigue siendo un marcador de segunda línea. ^{105,106}

Se han descrito otros marcadores de riesgo cardiovascular no tradicionales (interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento del tejido conectivo, infección, puntuación de calcio de la arteria coronaria, entre otros), aunque muy pocos de ellos han demostrado que agreguen a la estratificación del riesgo según las tablas de estimación basada en los FRCV tradicionales. ¹⁰⁷ A lo anterior hay que añadir su alto costo y la poca disponibilidad en la mayoría de los centros de salud en el mundo.

Las consideraciones anteriores justifican la ausencia de estos marcadores en las escalas de predicción del RCV. Por el contrario, si incluyen al ácido úrico, la microalbuminuria, el cociente aterogénico colesterol total/ c-HDL y la hipertrofia

ventricular izquierda (HVI) que, además de tener una probada relación fisiopatológica con la CI, son menos costosos y pueden realizarse en la mayoría de los centros de salud del país y del mundo.

1.2.5 Prevención

En la actualidad hay consenso de que para prevenir la CI en los individuos con DM tipo 2 el abordaje terapéutico debe tener un enfoque multifactorial que incluya, además del control de la glucemia, cambios en el estilo de vida, estricto control de la presión arterial, uso de hipolipemiantes como las estatinas y terapia preventiva con antiagregación.

5,10,18,19

Entre los cambios en el estilo de vida se recomiendan la ingesta de hidratos de carbono de las verduras, frutas, cereales integrales, legumbres y limitar los alimentos procesados que contienen grasas, azúcares o sodio; actividad física de moderada a vigorosa durante al menos 150 minutos a la semana; evitar el sobrepeso y la obesidad; y cesación del tabaquismo. ^{18,19,108}

El objetivo de control de la HTA en el paciente con DM debe individualizarse, aconsejando de forma global una PA sistólica menor de 140 mmHg. Cifras más bajas de PA sistólica, por debajo de 130 mmHg, pueden ser apropiadas en individuos más jóvenes y en pacientes con microalbuminuria. El objetivo de la PA diastólica en los pacientes con diabetes es < 90 mmHg, si bien el límite no está bien establecido, aceptándose entre 80 a 90 mmHg según la edad y comorbilidades asociadas. ⁹²⁻⁹⁴

El ácido acetilsalicílico es eficaz para disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo que ya presentaron un IM o una ECVI (prevención

secundaria), y se le recomienda enfáticamente. Sin embargo, en la prevención primaria, entre pacientes sin episodios cardiovasculares previos, su beneficio neto es más polémico.^{20,109}

Las estatinas siguen siendo la piedra angular de la terapia hipolipemiente en el paciente con diabetes para conseguir una reducción de episodios cardiovasculares. Tras las estatinas a la máxima dosis tolerada, si no se alcanza el objetivo primario del c- LDL, puede considerarse la ezetimiba y los inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.^{18,19,21,110}

1.3 Características generales de los índices predictivos cardiovasculares

El riesgo cardiovascular es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular (IM o ictus) en un periodo determinado, generalmente de 5-10 años, en base a los factores de riesgo que estén presentes en el individuo.^{15,27,28}

El principal objetivo de la estimación del RCV en prevención primaria es estratificar al paciente para adecuar la intensificación de la intervención según el nivel de riesgo estimado. En general se clasifica en: riesgo leve (<10 %), moderado (10 % a 20 %), alto (>20 %), y muy alto (>30 %).

Los modelos de predicción del RCV desarrollados en población general²³⁻²⁶ más utilizados se muestran en el anexo 3. La mayoría de estas escalas se basan en ecuaciones derivadas de la cohorte de Framingham.²² Este estudio se realizó en la ciudad norteamericana del mismo nombre, con 5 209 individuos sanos entre 30 y 60 años de edad (cohorte inicial).

La ecuación de Framingham posee como ventaja que conociendo la condición de diabetes o no, colesterol total, hábito tabáquico y presión arterial sistólica, se realiza un cálculo aproximado del RCV. No obstante, tiene el inconveniente de haberse realizado en una población americana con una alta prevalencia de ECVA. Asimismo, predice mejor el riesgo en sujetos de mayor edad que en jóvenes y no considera dentro de sus variables condiciones propias de la diabetes, como el control glucémico y el tiempo de evolución de esta enfermedad.

Entre las limitaciones de los modelos desarrollados en población general, cuando se utilizan personas con DM, están que tienden a infraestimar el riesgo y la capacidad predictiva es baja, lo cual está avalado por varias investigaciones (anexo 4).¹¹¹⁻¹¹⁴

Van Dieren S y otros,³¹ realizaron una revisión sistemática que incluyó 45 modelos de predicción del RCV (23 desarrollados en población general y 12 específicas para población con DM). Los autores comprobaron un área bajo la curva operador receptor (COR) que va de 0,61 a 0,86 para los modelos desarrollados en una población con diabetes y de 0,59 a 0,80 en la población general, respectivamente.

Del mismo modo, Davis WA y otros,¹¹⁵ en un estudio realizado con 815 pacientes con DM tipo 2 en Australia, comprobaron la ecuación de Framingham predijo un 28 % menos de eventos de cardiopatía coronaria de los que ocurrieron (93 frente a 130), y la discriminación y la calibración fueron deficientes.

En contraposición, Zhang L y otros,¹¹⁶ en un estudio prospectivo a 10 años con 3 232 pacientes con DM tipo 2 en Beijing, comprobaron que los pacientes en los estratos medio y alto del estudio de Framingham tenían una mayor incidencia de eventos finales

que aquellos en el estrato bajo, lo que sugiere que la función Framingham juega un papel importante en la predicción de la ECVA en los pacientes con DM tipo 2.

En este mismo sentido la Guía de Diabetes, Prediabetes y ECVA de las Sociedades Europeas de Cardiología y Diabetes concluye que no es recomendable medir el RCV en personas con diabetes con tablas de riesgo desarrolladas en población general (Nivel de evidencia C). ¹¹⁷ En cambio, un informe del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón ¹¹⁸ plantea que el pronóstico del riesgo general no difiere en personas con diabetes y sin ella, lo que convalida su uso.

Los elementos que componen a los modelos de predicciones RCV específicos para pacientes con diabetes más frecuentes se detallan en el anexo 5. El UKPDS risk engine ³³ fue el primer modelo predictivo de enfermedad coronaria en hombres y mujeres con DM tipo 2. Este estudio está basado en datos de alrededor de 5 000 personas con DM tipo 2 de reciente diagnóstico, incluidas en el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido.

A diferencia de los modelos desarrollados en población general, el UKPDS risk engine ³³ incluye la duración de la diabetes y la HbA1c como medida de control glucémico. Sin embargo, tiene varias limitaciones ya que solo puede ser usado en personas con DM tipo 2 recién diagnosticada, no incluye en el modelo la albuminuria y se trata de un estudio de intervención terapéutica, por lo que los pacientes no son representativos de la población general.

Unas de las inconvenientes que se les señala a los modelos de predicción del RCV específicos para pacientes con diabetes es que son escasos los que se han validado

externamente; y cuando lo han hecho, los resultados han sido poco satisfactorios.

27,28,38,39

Muestra de ello es una reciente revisión sistemática y metaanálisis ¹¹⁹ que evaluó 15 modelos de predicción de ECVA desarrollados específicamente para pacientes con DM tipo 2 (7 de ellos validados externamente) y 11 modelos desarrollados en una población general, pero luego validado en pacientes con DM. Los autores comprobaron que la capacidad discriminativa de estos instrumentos fue modesta, con un C estadística agrupada general de 0,67 para modelos validados desarrollados en pacientes con DM, y 0,64 para modelos validados desarrollados en poblaciones general.

Igualmente, Kyung B y otros, ¹²⁰ en un estudio de cohorte con 732 pacientes con DM tipo 2 en Korea, comprobaron a los 6 años de seguimiento que la capacidad predictiva del UKPDS risk engine para predecir eventos de cardiopatía isquémica fue baja (área bajo la COR = 0,578; IC del 95 % = 0,482–0,675; p = 0.001). Además, sobrestimó el riesgo de cardiopatía coronaria en pacientes con DM tipo 2.

Sobre la base de las consideraciones anteriores, el autor de la presente tesis opina que la capacidad predictiva de los índices de estimación del RCV desarrollados en población general es baja en personas con DM; del mismo modo, que la de los modelos específicos para personas con DM tipo 2, cuando se usan en otras poblaciones distintas para las cuales se elaboraron.

De ahí que, para realizar una estimación adecuada del riesgo de CI en las personas con DM tipo 2, es necesario construir índices adaptados a las realidades

epidemiológicas del país, específicos de la diabetes e incluir factores dependientes de esta enfermedad.

Conclusiones parciales

Se realizó una descripción de los aspectos generales de la CI en las personas con DM tipo 2 (se detallan definiciones, clasificación, fisiopatología y tratamientos de ambas entidades). La identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de la CI, es un paso fundamental para reducir su incidencia. También se exponen las características de los índices predictores y sus limitaciones. Las consideraciones expuestas en este capítulo constituyen la base teórica para la correcta valoración del problema que se investiga, así como la adecuada interpretación de sus resultados.

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

Este capítulo tiene como propósito explicar la estrategia investigativa desarrollada para dar cumplimiento a los objetivos del estudio. Se describen tres etapas estrechamente relacionadas: identificación de los factores de riesgo de la CI, la construcción del índice de predicción y su validación.

Igualmente, se muestran elementos metodológicos como la clasificación del estudio, los criterios de inclusión y exclusión, el cálculo de la muestra, los criterios diagnósticos de la CI, la operacionalización de las variables, los aspectos éticos y las técnicas y los procedimientos utilizados para la realización de las tareas de investigación.

2.1. Clasificación de la investigación

Se trata de un estudio observacional, analítico de tipo casos y controles en pacientes con DM tipo 2, atendidos en el Centro de Atención al Diabético adjunto al Hospital General Provincial “Carlos Manuel de Céspedes” de Bayamo, provincia de Granma, desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2020.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión para los casos y los controles:

- Edad ≥ 35 años (la CI de origen aterosclerótico es poco frecuente antes de esta edad).
- DM tipo 2 desde el diagnóstico de la DM (en este tipo de diabetes las complicaciones vasculares pueden aparecer desde el diagnóstico clínico de la enfermedad).

Criterios de exclusión para los casos y los controles:

- Antecedentes de enfermedades que pueden provocar CI no aterosclerótica (anexo 6). ¹²¹ En la presente investigación se incluyó solo la CI causada por enfermedad coronaria aterosclerótica, por estar estrechamente relacionada con la lesión vascular que produce la diabetes en los vasos de mediano y gran calibre (macroangiopatía diabética), de ahí que la inclusión de estas entidades puede inducir a sesgos de selección y clasificación.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias que, aunque son formas de presentación de la CI, la isquemia no sería el único factor etiológico.
- Pacientes con CI y un bloqueo de rama izquierda, ya que el bloqueo enmascara los cambios asociados con la isquemia miocárdica. Por otro lado, la ausencia de marcadores de isquemia miocárdica en el centro no nos permitiría distinguir entre los pacientes con bloqueo de rama izquierda con o sin isquemia miocárdica.
- Embarazadas, teniendo en cuenta que su seguimiento se realiza por el Programa Materno Infantil en otra institución.
- Pacientes en los que no se les pudo recoger todos los datos necesarios para el estudio.

Definición de casos y controles

Casos (incidentes): se definieron aquellos pacientes con diagnóstico de DM tipo 2, según los criterios propuestos por el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes, ⁴⁰ que presentaron CI en algunas de las formas clínicas siguientes:

- Infarto de miocardio con elevación del ST: para el diagnóstico se utilizaron los criterios de la cuarta definición universal del IM.⁷⁰ Teniendo en cuenta que en el centro no hay disponibilidad de biomarcadores cardíacos, el diagnóstico del IM se realizó en base a criterios clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos.

Criterios clínicos. Síntomas de isquemia miocárdica aguda tales como: molestias torácicas, de las extremidades superiores, mandibulares o epigástricas (al hacer esfuerzos o en reposo) o un equivalente isquémico como, por ejemplo, disnea o fatiga.

Criterios electrocardiográficos. Nuevos cambios isquémicos: elevación del segmento ST mayor de 1 mm en dos derivaciones contiguas (de miembros o estándar), o mayor de 2 mm en derivaciones V1 a V6; o la aparición de ondas Q patológicas.

Criterios ecocardiográficos. Pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en la motilidad de la pared siguiendo un patrón compatible con etiología isquémica.

- Angina de pecho e infarto agudo de miocardio sin elevación del ST: para su diagnóstico se tuvo en cuenta la definición publicada en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos⁶⁸ y la cuarta definición universal del IM.⁷⁰

Se seleccionaron dos cardiólogos con más de 15 años experiencia en el servicio que evaluaron a los pacientes por separado para el diagnóstico de cada uno de los casos seleccionados para el estudio y luego se analizaron los resultados. Para analizar el

grado de acuerdo o desacuerdo de los expertos se empleó el índice Kappa de Cohen, demostrándose que no hubo diferencias significativas intraobservador e interobservador.

Controles. Pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 que no cumplieron los criterios clínicos, eléctricos y ecocardiográficos de cardiopatía isquémica antes definidos.

2.3. Fuente de obtención de los casos y controles

Los casos y los controles se seleccionaron de los pacientes atendidos en la consulta de diabetes, en el Centro de Atención al Diabético adjunto al Hospital General Provincial “Carlos Manuel de Céspedes”, y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión antes descritos. Los pacientes se convirtieron en casos (incidentes) toda vez que desarrollaban CI, la cual se diagnosticó y trató en el servicio de Cardiología de esta institución. Tanto en los casos como en los controles se buscaron los factores de riesgo y, además, tuvieron las mismas posibilidades de ser incluidos en la investigación.

Dos especialistas por separado realizaron la historia clínica y luego se confrontaban. La búsqueda intensiva de la CI fue igual en todos los sujetos, al tener igual posibilidad de enfermar.

La historia clínica incluyó interrogatorio y examen físico, para así obtener los datos necesarios para su tratamiento y que, además, serían objeto de estudio. Del mismo modo, a los pacientes se les realizaron los exámenes complementarios siguientes: HbA1c, colesterol total (CT), triglicéridos, c-HDL, microalbuminuria, ácido úrico, y ecocardiograma.

2.4. Características de universo y muestra

Universo: en la consulta de diabetes del Centro de Atención al Diabético adjunto al Hospital General Provincial “Carlos Manuel de Céspedes” se atendieron 3 791 pacientes con DM tipo 2 durante cinco años, procedentes de áreas urbanas (n= 2067 pacientes representado un 54,5 %) y rurales (n= 1724 pacientes representado un 45,5 %) de la región del Cauto.

El tamaño de la muestra se calculó con el paquete estadístico EPIDAT versión 4.2 y se fijaron los parámetros siguientes: nivel de confianza del 95 %, poder del estudio del 90 %, relación de casos y controles 1:2, proporción de casos expuestos 55 % (se fijó en base a lo reportado en la literatura nacional y extranjera sobre este tema), proporción de controles expuestos 37 % y OR mínimo a detectar 2,1. Se obtuvo una cifra mínima de 357 pacientes.

Teniendo en cuenta que se logró reclutar una mayor cantidad de sujetos y para darle mayor fuerza al estudio, se decidió incluir a 522 pacientes (174 casos y 348 controles). De los 174 casos, 78 (44,8 %) eran IM y 96 (55,2 %) angina de pecho. Los pacientes se seleccionaron de forma aleatoria simple, sin reposición de los elementos: cada elemento extraído se descarta para la extracción.

Debido al interés por crear y validar un índice para estimar el riesgo de CI, la muestra se dividió de forma aleatoria en dos partes: una parte (grupo de construcción) con 330 pacientes (110 casos y 220 controles) sirvió para realizar el análisis estadístico bivariado y multivariado, estimar la función de regresión logística multivariada y crear el índice predictivo; y la otra (grupo de validación) con 192 pacientes (64 casos y 128

controles), para validarlo. Este proceso se realizó con el algoritmo incluido en el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 25.0 para Windows.

2.5. Métodos empleados en la investigación

Del nivel teórico

Método histórico-lógico: para caracterizar las tendencias fundamentales que han presentado en los últimos años la DM tipo 2, la CI y los índices de predicción del RCV.

Método de análisis-síntesis: en la revisión de la bibliografía relacionada con el objeto de investigación, conformación del marco teórico, así como el estudio de los factores de riesgo y la formulación de las conclusiones.

Método hipotético-deductivo: para formular las preguntas científicas e hipótesis, análisis y modificación del constructo teórico de la enfermedad y llegar a conclusiones sobre la base de los resultados obtenidos.

Método sistémico-funcional-estructural: para determinar la estructura del sistema de seguimiento de los pacientes y en la etapa del diseño del índice y la metodología.

Método inducción deducción: con el fin de establecer generalizaciones sobre la base del estudio y análisis de los resultados, lo que permite confirmar la validez de los aspectos teóricos que sustentan la investigación.

Método holístico-dialéctico: en la determinación del índice, su validez e interpretación.

Del nivel empírico

La observación: para constatar las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad

Selección y consulta a expertos: para valorar la validez de contenido, presentación y confiabilidad del índice predictivo de la enfermedad.

La entrevista: aplicadas a cada uno de los pacientes por parte de los miembros del equipo de investigación mediante instrumentos estandarizados, de forma sistemática, con el propósito de disponer de una información válida al recoger las variables necesarias para el estudio.

Método estadístico-analítico: para determinar y evaluar los resultados.

2.6 Diseño de la investigación

Búsqueda y selección de los factores de riesgo hipotéticos

Para decidir aquellas variables que se sometieron a evaluación en el estudio, se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes; se seleccionaron mediante criterios explícitos y reproducibles, además, se valoró el diseño metodológico; finalmente se efectuó la síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados. Se utilizaron en dicha búsqueda bases de datos bibliográficas electrónicas como MEDLINE, EMBASE, Hinari, y PubMed Central, Ebsco y SciELO. También se emplearon, revisiones sistemáticas de la Cochrane, sumarios de revistas, resúmenes de congresos, tesis de maestrías y de terminación de la residencia de Medicina Interna, Medicina General Integral, Endocrinología e intercambios con expertos en el tema (internistas, endocrinólogos, cardiólogos, neurólogos y angiólogos). La búsqueda comenzó con la definición de la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión y exclusión de los estudios: ¿Cuáles son los factores de riesgo de la CI?

seguido de la localización y selección de las investigaciones relevantes y, posteriormente, la extracción y análisis de los datos de cada estudio.

2.6.1 Delimitación y operacionalización de las variables

- Variable dependiente: la cardiopatía isquémica: sí (1), no (2).
- Variables independientes o explicativas: los factores con probable influencia en la aparición de la cardiopatía isquémica. Se operacionalizaron como sigue (1= expuestos; 2= no expuestos):

Edad: variable cuantitativa discreta: para el análisis estadístico bivariado se transformó en una variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), ≥ 60 años; (2) <60 , años. Se cuantificó en años cumplidos, según la edad biológica en el momento del estudio.

Sexo: variable cualitativa, nominal, dicotómica. (1), femenino; (2), masculino. Se agrupó según el sexo biológico.

Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura: variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), sí; (2), no. Se consideraron al IM o la muerte súbita antes de los 55 años en familiares de primera línea hombres o antes de los 65 años mujeres.

Tiempo de DM: variable cuantitativa discreta: para el análisis bivariado se transformó en una variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), > 10 años; (2), ≤ 10 años. Se calculó en años, según el período transcurrido desde que se realizó el diagnóstico clínico de la enfermedad.

Tabaquismo: variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), sí; (2), no. Se aceptó si la persona consumía tabacos o cigarrillos independientes del número, o a quienes refirieron abandono de la adicción seis meses antes de la inclusión en este estudio. ¹²²

Sedentarismo: variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), sí; (2), no. Se reconoció sedentaria a la persona con una actividad física baja, determinada a través del Cuestionario Internacional de Actividad Física (anexo 7). ¹²³

Hipertensión arterial: variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), sí; (2), no. Se consideraron hipertensas aquellas personas que llevaban tratamiento con fármacos hipotensores, o cuando en 2 o más ocasiones se comprobaran niveles de PA sistólica ≥ 140 mmHg, diastólica ≥ 90 mmHg, o ambas. ⁹⁴

Enfermedad arterial periférica: variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), sí; (2), no. Se circunscribió a la macroangiopatía de miembros inferiores al considerar que, en la DM el trastorno fisiopatológico central de la EAP es el proceso de aterosclerosis y las arterias de los miembros inferiores son las que se encuentran mayormente comprometidas. ^{64,124} Para el diagnóstico se tuvo en cuenta la existencia de al menos una de las siguientes situaciones: claudicación intermitente, amputación de miembros inferiores de origen vascular y la ausencia de pulsos de las arterias al nivel poplíteo, tibial posterior o pedio dorsal. ^{64,65,124,125}

Enfermedad cerebrovascular isquémica: variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), sí; (2), no. Para el diagnóstico se evaluó la existencia de diagnósticos o anotaciones médicas argumentadas de algunas de las formas clínicas siguientes: accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. ¹²⁶

Retinopatía diabética: variable cualitativa nominal dicotómica: (1), sí; (2), no. Para el diagnóstico se adoptaron los criterios del consenso internacional sobre RD del Global Diabetic Retinopathy Project Group. ¹²⁷

Microalbuminuria: variable cualitativa nominal dicotómica: (1), sí; (2), no. Se confirmó cuando la excreción urinaria de albúmina fue ≥ 30 y menor de 300 mg/g en dos ocasiones, con un intervalo de tres semanas entre cada determinación.¹²⁸

Obesidad: variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), sí; (2), no. Se determinó a través del IMC, que se calculó mediante la siguiente fórmula: peso (kg)/talla (m)². Se clasificó como obeso al paciente cuando el IMC fuera ≥ 30 kg/m².¹²⁹

Obesidad abdominal: variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), sí; (2), no. Se estableció cuando la circunferencia de la cintura fue ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.¹³⁰

Hipertrofia ventricular izquierda: variable cualitativa, nominal, dicotómica: (1), sí; (2), no. El diagnóstico se realizó por ecocardiograma. Se aplicó la fórmula de Devereux¹³¹ (masa del VI en gramos) = $0,8 (1,04 [\text{diámetro diastólico ventricular izquierdo} + \text{espesor pared posterior} + \text{espesor septum interventricular}]^3 - [\text{diámetro diastólico ventricular izquierdo}]^3) + 0,6$. Se consideró con hipertrofia al valor ≥ 125 g/m² en varones y de ≥ 110 g/m² en las mujeres.

Marcadores biológicos: variables cuantitativas: los marcadores biológicos que se seleccionaron como posibles factores de riesgo de CI fueron: HbA1c, CT, triglicéridos, c-HDL, cociente colesterol total/HDL (cociente CT/HDL), microalbuminuria y ácido úrico. Los puntos de corte empleados para transformar cada una de las variables cuantitativas en variables dicotómicas, con su posterior utilización en el análisis estadístico bivariado y multivariado, se estimaron de acuerdo con el método punto de corte óptimo o valor mínimo de p.¹³²

Para la búsqueda de los posibles puntos de corte no se consideraron los valores más extremos de la variable a ambos lados, por debajo del percentil cinco y por encima del percentil 95. Igualmente (debido al aumento de la probabilidad de error de tipo I al utilizar varias pruebas de hipótesis), se utilizó para corregirlo la fórmula siguiente: $p = -3,13 p_{\min} (1 + 1,65 \ln(p_{\min}))$, donde $p_{\min}$ es el valor de probabilidad mínimo obtenido y p es el valor corregido.¹³²

Se eligió como punto de corte óptimo al valor de C para el que se obtuvo el resultado de Ji-cuadrado más elevado (o lo que es lo mismo, el que correspondió a un menor valor de p) para todos los valores de las variables que se dicotomizaron.¹³² De esta manera se seleccionó como punto de corte para cada variable el valor que mejor separa a los pacientes entre los que presentaron cardiopatía isquémica y los que no la presentaron.

Así, se establecieron como puntos de corte que definían a los "expuestos" a los siguientes valores: tiempo de DM ≥ 10 años, HbA1c ≥ 10 %, CT $\geq 5,2$ mmol/L, triglicéridos $\geq 1,9$ mmol/L, c-HDL $< 1,75$ mmol/L, cociente CT/HDL > 3 , microalbuminuria ≥ 30 mg/g y ácido úrico ≥ 300 μ mol/L.

2.6.2 Técnica y procedimientos en la obtención de la información

Los datos extraídos de las historias clínicas se llevaron inicialmente a una planilla para la conservación y protección de los mismos (anexo 8) y, después, a una base de datos realizada con el paquete estadístico SPSS 25.0 para Windows.

Medición de la PA. El paciente descansó 5 minutos antes de que se le midiera la PA. Se insufló el manguito del esfigmomanómetro anaeroide hasta 20 o 30 mmHg por

encima de la desaparición del pulso. Se colocó el diafragma del estetoscopio sobre la arteria humeral y se desinfló el manguito a una velocidad aproximada de 2 a 3 mmHg/s. El primer sonido (Korotkoff I) se consideró la PA sistólica, y la PA diastólica la desaparición de este (Korotkoff V).

Talla. Se obtuvo utilizando un tallímetro de barra vertical fija con longitud máxima de 200 cm. Se realizó la medición con el paciente de pie y descalzo, en posición de atención antropométrica.

Peso. Se empleó una báscula médica, con capacidad máxima de 160 Kg y precisión de 100 g y sello de calibración adecuado.

Circunferencia de cintura. La medida de la circunferencia de la cintura se realizó con una cinta métrica flexible, con el sujeto colocado de pie sin ropa, en espiración. Se tomó, entonces, el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la cresta ilíaca a cada lado, pasando por el ombligo.

Para el diagnóstico de la RD se realizó fondo de ojo por oftalmoscopia directa, con pupilas dilatadas. Se procuró que siempre se realizara con la oftalmóloga del Centro de Atención al Diabético.

Los niveles de CT, triglicéridos y c-HDL se determinaron por el método enzimático colorimétrico de punto final, para lo cual se obtuvo muestra de sangre en la mañana tras ayuno de 12 horas.¹³³⁻¹³⁵ La HbA1c se estimó por un método inmunoturbidimétrico en un autoanalizador químico marca METROLAD del HCMC.¹³⁶

La microalbuminuria se midió en una muestra de la primera orina de la mañana. Para su realización se tuvieron en cuenta las condiciones que favorecen falsos positivos

como: infección urinaria, fiebre, aumento de la actividad física el día previo a la toma de la muestra, insuficiencia cardiaca congestiva, descontrol de la glucemia o de las cifras de presión arterial.¹²⁸

2.7 Control de sesgos

Con el objetivo de aumentar el rigor y veracidad de los datos necesarios para la investigación se tuvo en cuenta el control los sesgos siguientes:

Sesgos de selección: los casos y los controles se seleccionaron de los pacientes atendidos en la consulta de diabetes, del Centro de Atención al Diabético del Hospital General Provincial “Carlos Manuel de Céspedes”, y tuvieron las mismas posibilidades de enfermar. Se investigaron solo casos incidentes, los criterios de inclusión y exclusión fueron estrictamente establecidos para evitar incluir enfermedades que estén relacionadas con los factores evaluados.

Se procuró que todos los pacientes se trataran de forma homogénea, según el protocolo que se elaboró a partir de los fármacos disponibles en nuestro medio y las recomendaciones de las guías de tratamiento de la diabetes mellitus y riesgo cardiovascular (anexo 9).^{137,138} El protocolo se presentó y avaló en el Consejo Científico y el Comité de Ética de la investigación de la institución.

Sesgos de clasificación: se utilizó la historia clínica de los pacientes (minimizando el uso de la memoria). Dos especialistas por separado realizaron la revisión de las historias clínicas y con posterioridad se confrontaron los resultados. La búsqueda intensiva de la CI fue igual en todos los sujetos, al tener similar posibilidad de enfermar.

Las técnicas analíticas se realizaron en las primeras 24 horas de ingreso del paciente y en el mismo laboratorio para su determinación. Los equipos se calibraron por especialistas de la Oficina Territorial de Normalización y Calidad, acreditada para tales fines.

Sesgos de información: se definieron criterios de inclusión y exclusión que evitaran que algunos participantes con determinadas condiciones comórbidas pudieran generar, incluso de manera no apreciable para los investigadores, una mayor vigilancia o control de esos pacientes con relación a otros sujetos del estudio, y se pudieran aumentar artificialmente las posibilidades de diagnóstico de la condición de interés. Cada miembro del equipo de investigación se entrenó en el empleo de los instrumentos válidos de medición y se aplicaron criterios estandarizados en la recogida de la muestra. Se realizó un procesamiento adecuado de los datos.

Sesgos por precisión: se determinó el tamaño de la muestra. El procesamiento de los resultados se realizó por el autor y un especialista ajeno al estudio.

2.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico comenzó por la caracterización global de la muestra con una descripción de todas las variables. Para las variables cualitativas se determinaron las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las distintas categorías. Para las variables cuantitativas se obtuvieron las medias, medianas y desviaciones estándar, así como los valores máximos y mínimos de cada distribución.

Se compararon, además, las muestras de los procesos de construcción y de validación. Para las variables cualitativas se calculó el Ji cuadrado de Pearson (prueba de

independencia) y para las cuantitativas la prueba t de Student, cuando la distribución de la variable fue normal (evaluada por inspección del histograma y cálculo de la asimetría) o la U de Mann Whitney, cuando se observó una distribución diferente a la normal, dada sobre todo por asimetría; también se determinó el nivel de significación para cada una de ellas.

Para todas las variables se probó la hipótesis nula de que su distribución era igual en ambas muestras. Para comprobar la suposición de igualdad de las varianzas se utilizó una prueba de hipótesis y se empleó la t de Student modificada (por el método de Welch) cuando se rechazó la hipótesis de que las varianzas de ambas poblaciones eran iguales.

Para el análisis de los factores predictivos de CI se utilizó una estrategia bivariada y una multivariada. La primera se basó en la estimación del riesgo a través del valor obtenido del OR. Se obtuvieron estimaciones puntuales y por IC del 95 % de los OR. Para cada variable se probó la hipótesis de que el OR poblacional fuese realmente mayor de dos con un nivel de significación menor de 0,05.

Con el propósito de evitar posibles efectos de la colinealidad sobre los resultados del análisis multivariante se realizó la estimación de las correlaciones parciales y del diagnóstico de colinealidad mediante la regresión lineal, evaluando todas las variables independientes con relación al riesgo de desarrollar la CI. Para determinar qué variable sería extraída se tuvo en cuenta el valor de la tolerancia y que el valor del factor de inflación de la varianza fuera mayor de 2 (anexo 10).

La estrategia multivariada se basó en el ajuste de un modelo de regresión logística binario mediante el método “introducción” con todas las variables que constituyeron factores de riesgo en el análisis bivariado. De esta manera, se evaluó la influencia independiente de cada variable en la probabilidad de desarrollar CI, a la vez que se controlaban todas las demás. El ajuste de la función de regresión logística, que equivale a la estimación de sus parámetros, se realizó por el método de máxima verosimilitud. Se aplicó también el estadístico de bondad de ajuste Ji Cuadrado de Hosmer y Lemeshow. Si la probabilidad asociada al estadígrafo de prueba era mayor de 0,05, se consideró que los modelos ajustan con los datos.

El modelo de la función de regresión logística se expresa a continuación: $(Y=1) = 1 / 1 + \exp(-\beta_0 - \sum \beta_i X_i)$

Donde: P (Y=1) indica la probabilidad de desarrollar CI, pues la variable Y, variable de respuesta, tiene dos posibilidades: 1, si el paciente presentó la cardiopatía o 2, si el paciente no desarrolló la enfermedad. Las X"s representan las variables explicativas (operacionalizadas antes) y p representa al número de variables explicativas incluidas. β_0 representa a la constante del modelo y el resto de los valores de β son los coeficientes del modelo de regresión. Para obtener la estimación de la probabilidad de que un paciente desarrolle la CI basta con sustituir en la función los valores de las Xs del paciente.

2.8.1 Construcción del índice de predicción

Una vez identificados los factores predictores con influencia independiente en el desarrollo de CI se procedió a la creación del índice predictivo. Se consideró que este

debía estar formado por ítems que se integrarían en un índice global que tomaría la forma de una combinación lineal entre los ítems: $I = W_1X_1 + W_2X_2 + \dots + W_KX_K$.

Donde X_i es la i -ésima variable que constituyera factor de riesgo en cada análisis estadístico y W_i es el “peso” escogido para dicha variable. Así, la fase de construcción se basó en la selección de los ítems que conformarían el indicador y la búsqueda de los “pesos” o ponderaciones que debería llevar cada ítem en la combinación lineal.

En la construcción del índice se consideraron solamente las variables que resultaron significativas en el análisis estadístico multivariado. A cada una de las variables retenidas por el modelo generado mediante la regresión logística binaria (método “introducción”), se le asignó un puntaje. Con este fin se utilizó el valor del coeficiente de regresión beta, el cual se aproximó a números enteros, los cuales a su vez se agruparon en categorías de riesgo de acuerdo con la morbilidad.

Posteriormente, se procedió a clasificar el riesgo en una escala con cuatro categorías (escala ordinal), para ello se dividió la distribución del índice en cuatro zonas delimitadas por los percentiles 25, 75 y 90. De esta manera, se llegó a la propuesta de un índice predictivo. Se clasificó como una variable ordinal con cuatro categorías de menor a mayor riesgo (categoría I, [riesgo bajo]: 0-1 puntos; categoría II, [riesgo moderado]: 2 a 4 puntos; categoría III, [riesgo alto]: 5 a 9 puntos; categoría IV, [riesgo muy alto]: 10 a 14 puntos).

2.8.2 Capacidad discriminativa del índice

Al índice diseñado se le calculó la capacidad predictiva: sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos (1- Especificidad), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo

negativo (VPN), el coeficiente de probabilidad positivo y el negativo y la precisión general de la prueba. Se generaron COR para el modelo. Se determinó de ese modo la capacidad de discriminación del índice. Se consideró que un área bajo la COR igual o mayor de 0,75 es expresión de un buen nivel de discriminación. También se estimó la bondad de ajuste del modelo, mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow, con un contraste en 10 puntos de corte entre los resultados observados y esperados. Un valor de la prueba mayor de 0,05 es expresión de buena calibración.

2.8.3 Validación del índice

Al índice diseñado se le evaluó la validez de contenido, presentación, construcción y criterio. El índice se validó en una muestra aleatoria de 192 pacientes.

2.8.3.1 Validez de contenido y presentación

En esta fase se exploraron juntos ambos tipos de validez mediante una encuesta a 10 expertos que se pronunciaron sobre el cumplimiento de las cinco propiedades básicas que deben cumplir los índices.¹³⁹ A cada uno se les entregó el formulario de recogida de información, el documento instructivo para su llenado y una explicación por escrito del significado de los aspectos que deberían evaluar. Los expertos se pronunciaron sobre el grado de cumplimiento de cada uno de los elementos según tres posibilidades: nada, moderadamente o mucho (anexo 10).

De 21 profesionales examinados como posibles expertos, se seleccionaron 10 por método cualimétrico de preferencia, sobre la base de la determinación de la competencia del experto y la voluntariedad de cooperar en esta investigación. Se utilizó

la autovaloración de la investigación por el propio experto basándose en el coeficiente K, por obtener puntuaciones entre 0,7 y 1.

Cálculo del coeficiente K: $K = \frac{1}{2} (K_c + k_a)$ para 21 posibles expertos.

Donde: K_c es el coeficiente de conocimiento o información que tenía el experto sobre los factores de riesgo de la cardiopatía isquémica, calculado sobre la base de la valoración del propio experto en una escala de 0 (desconocimiento total) a 10 (conocimiento máximo) y multiplicado por 0,1.

K_a : coeficiente de argumentación o fundamentación de los criterios determinados como resultado de la suma de los puntos alcanzados a partir de una tabla patrón.

Se realizaron los cálculos en cada caso, se obtuvo el coeficiente de argumentación en cada experto y se escogieron los 10 de más alta competencia, todos oscilaban entre 0,7 y 1 de puntuación, que tenían competencia media o alta. Los 11 restantes fueron excluidos por obtener una competencia inferior a 0,5.

De los 10 expertos seleccionados: seis eran especialistas de segundo grado en Endocrinología, con más de 15 años de experiencia asistencial, docente e investigativa.

De ellos un Doctor en Ciencias Médicas y profesor Titular. Dos expertos eran especialistas de segundo grado en Cardiología. Dos expertos eran especialistas de segundo grado en Medicina Interna y Doctores en Ciencias.

2.8.3.2 Validez de construcción

Para evaluar este aspecto se tuvo en cuenta que la mayor morbilidad se correspondiera con los pacientes clasificados en las categorías de más riesgo. La asociación entre el índice ordinal y el riesgo de CI se evaluó a partir del cálculo del coeficiente de asociación

Eta (coeficiente para variables ordinales y nominales). Los valores promedios del índice entre los pacientes con CI y sin esta se determinó mediante la t de Student, para muestras independientes.

2.8.3.3 Validez de criterio

Se evaluó la correlación entre el índice propuesto y un indicador de riesgo cardiovascular global, el índice UKPDS risk engine,³³ mediante el cálculo del coeficiente de asociación Tau-b de Kendall y Ji Cuadrado. Este índice es cuantitativo, por lo que se procedió a dividirlo en categorías de la misma manera que el índice diseñado en la presente investigación.

2.8.4 Confiabilidad

En la evaluación de la consistencia interna se empleó el índice con sus ítems. Se determinó el coeficiente alfa de Cronbach general y el alfa que se obtiene al eliminar cada uno de los ítems en relación con su consistencia interna. De igual manera se determinó el coeficiente de correlación entre cada ítem y el que se formaría con la suma del resto de los ítems.

Todo el procesamiento estadístico se realizó mediante el programa SPSS en su versión 25.0 para Windows, excepto el cálculo del tamaño de la muestra que se realizó mediante el programa EPIDAT 4.1.

2.9 Regulaciones éticas

En la ejecución de este estudio se tuvieron en consideración los principios éticos recomendados en la declaración de Helsinki, para la realización de las investigaciones en el ámbito clínico-epidemiológico.¹⁴⁰ La dirección del hospital y el Comité de Ética del

centro, dieron su aprobación. Se preservó la privacidad de la información y se protegió la base de datos del acceso a otras personas ajenas a la investigación.

Consideraciones finales del capítulo 2

La estrategia metodológica mostrada para encauzar la presente investigación se basó en las herramientas de la Epidemiología Clínica para los estudios observacionales, en lo referente al diseño, la construcción y validación del índice predictivo. Se demuestran sus particularidades en la manera de abordar la creación del índice, a partir de la búsqueda de los factores de riesgo de la población objeto de estudio y en la forma de aplicar uno de los caminos establecidos para el logro de este fin.

CAPÍTULO III. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

CAPÍTULO III. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Este capítulo tiene como objetivo dar a conocer los principales resultados de la investigación. Se expone la caracterización de la muestra, los factores de riesgo de CI identificados, las etapas de la construcción y validación del índice, además de su capacidad para predecir el desarrollo de CI. Asimismo, se establece una comparación entre los hallazgos de la presente investigación con los de las realizadas por otros autores y se adiciona un enfoque valorativo de los resultados a partir de la experiencia del autor y la evidencia científica actual.

3.1 Resultados

3.1.1 Descripción de las características clínicas y los valores basales de los marcadores biológicos de la población de estudio

Inicialmente se realizó una caracterización global de la muestra con una descripción de todas las variables. En relación a las variables cualitativas (tabla 1) se observó un discreto predominio del sexo femenino (53,3 %). La mayoría de los pacientes tenían HTA (76,4 %) y obesidad abdominal (69,7 %). Las complicaciones de las diabetes más frecuentes fueron la microalbuminuria (28,9 %), la RD (18,4 %) y la EAP (17,8 %).

En cuanto a las variables cuantitativas (tabla 2) se aprecia que la edad media de los pacientes fue de 59,5 años y como promedio tenían un tiempo de evolución de la diabetes de 10,6 años. La mayor desviación estándar de los valores promedios lo tuvieron el ácido úrico (284,9; $\pm 87,8$) y la edad (59,5; $\pm 11,1$).

Cuando se compararon las muestras de construcción y de validación con las variables cualitativas (tabla 3) se constató una diferencia estadísticamente significativa solamente

en relación con los antecedentes familiares de ECP ($p = 0,002$). Referente a las variables cuantitativas (tabla 4), se encontraron diferencias significativas en los valores promedio de los triglicéridos ($p = 0,042$) y de la HbA1c ($p = 0,047$).

3.1.2 Factores asociados al riesgo de cardiopatía isquémica

El análisis estadístico bivariado mostró la relación entre cada una de las variables de forma individual con el riesgo de desarrollar la CI. Se evaluaron FRCV clásicos y no clásicos, así como algunas condiciones propias de la diabetes y consecuentes a la aterosclerosis.

En la tabla 5 se observa que los FRCV clásicos elevaron de forma notable el riesgo de desarrollar CI. La HTA fue el factor más importante al incrementar el riesgo de CI más de ocho veces ($OR = 8,6$; IC del 95 % = 6,60-20,53; $p = 0,000$).

El análisis de algunos FRCV no clásicos, representado en la tabla 6, evidenció que la HVI ($OR = 8,06$; IC del 95 % = 4,36-14,89; $p = 0,000$), el cociente colesterol total/c-HDL > 3 ($OR = 3,82$; IC del 95 % = 2,36-6,18; $p = 0,000$) y la obesidad abdominal ($OR = 2,18$; IC del 95 % = 1,25-3,83; $p = 0,005$) aumentaron significativamente el riesgo de desarrollar CI. Resultó llamativo que variables hipotéticamente influyentes como la obesidad, el sedentarismo, el ácido úrico y los triglicéridos no mostraron una asociación importante con el riesgo de desarrollar CI.

En la tabla 7 se observa que algunas condiciones propias de la DM y consecuentes a la aterosclerosis elevaron de forma significativa el riesgo de CI. Sobresalieron la EAP ($OR = 18,83$; IC del 95 % = 8,75-40,50; $p = 0,000$), el tiempo de diabetes mayor o igual

a 10 años (OR = 5,31; IC del 95 % = 3,23-8,75; p = 0,000) y la microalbuminuria (OR = 5,09; IC del 95 % = 3,03-8,57; p = 0,000).

En la tabla 8 se exhiben los resultados del modelo de regresión logística binario con todas las variables que mostraron significación estadística en el análisis bivariado. Hubo nueve factores que incrementaron de forma independiente el riesgo de presentar CI, entre los que resaltan la EAP (OR = 15,74; IC del 95 % = 5,35-46,30; p = 0,000); la HVI (OR = 7,86; IC del 95 % = 3,24-19,08, p = 0,000) y el tiempo de diabetes mayor de 10 años (OR = 5,23; IC del 95 % = 2,17-12,59; p = 0,000). El modelo logró un buen ajuste con todos los datos (prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0,115).

3.1.3 Construcción del índice

En la tabla 9 se distingue que las variables que mayor puntuación aportaron al índice fueron la EAP (3 puntos), la HTA (2), la HVI (2) y el tiempo de diabetes mayor de 10 años (2). El resto de las variables tuvieron puntuaciones de 1. Para calcular el riesgo bastaría con sustituir los valores de cada variable y realizar la suma.

Durante el proceso de construcción se evaluó la relación entre el índice propuesto, dividido en categorías ordinales, y el riesgo de desarrollar la CI (tabla 10). Se observó que el 48,9 % de los pacientes con CI clasificó en la categoría III (riesgo alto) y el 100 % en la categoría IV (riesgo muy alto). El coeficiente Eta de 0,734 refleja una buena asociación entre las categorías del índice propuesto y el riesgo de CI.

Como se observa en la tabla 11 los valores promedios alcanzados por el índice propuesto fueron significativamente superiores en los casos que en los controles (7,98 y 3,67, respectivamente; p = 0,000).

3.1.4 Capacidad discriminativa del índice y su calibración

Al evaluar la capacidad de predicción del índice para el riesgo de CI (figura 1), en el proceso de construcción, se constató un área bajo la COR de 0,90 (IC del 95 % = 0,86-0,94; $p = 0,000$), lo cual expresa una buena capacidad discriminativa.

De igual forma, se realizó una valoración del índice propuesto como instrumento para clasificar el riesgo de CI (tabla 12). Se comprobó que el índice fue capaz de clasificar de forma adecuada en más del 80 % de los pacientes. La sensibilidad del índice fue del 66,36 %, sin embargo, la especificidad fue del 94,5 %. El valor predictivo positivo de un 85,88 % y el negativo de un 84,90 %, indican que la escala consiguió distinguir correctamente a los individuos con CI de aquellos sin esta enfermedad. El punto de corte del índice de mayor sensibilidad y especificidad fue de 6,5.

3.1.5 Proceso de validación

Como parte del proceso de validación, los componentes del índice propuesto se sometieron a consideración por 10 especialistas ("jueces") para estimar la validez de presentación y de contenido, tal como se presenta en la tabla 13. Al evaluar si el contenido era razonable y comprensible, el 80,0 % lo consideró como mucho; al valorar si los componentes de la escala estaban claramente definidos, el 70 % de los jueces lo catalogó como mucho; y el 80 % de ellos clasificó como mucho la factibilidad de obtención de los datos.

En la tabla 14 se presenta la relación entre el índice propuesto y el índice UKPDS risk engine con el riesgo de desarrollar CI. Se comprobó una relación significativa entre las

categorías de ambas escalas (coeficiente de asociación Tau b de Kendall = 0,628; $p = 0,001$), lo que refleja la validez de criterio.

De igual forma, durante el proceso de validación se demostró que los valores promedio alcanzados por el índice propuesto fueron significativamente mayores en los casos que en los controles (7,17 y 4,00, respectivamente; $p = 0,000$), tal como muestra la tabla 15.

En la figura 2 se muestra que el área bajo la curva COR del UKPDS risk engine, durante el proceso de validación, fue inferior a la del índice que se propone (0,731 y 0,822 respectivamente), lo que expresa una menor capacidad discriminativa.

La tabla 16 muestra la comparación entre morbilidad observada y esperada en el índice propuesto para la CI. Se constató una buena relación entre los casos observados y esperados en los diferentes niveles de riesgo. La prueba de Hosmer y Lemeshow indica que el índice tiene una buena calibración ($p = 0,555$).

Para evaluar la consistencia interna del índice propuesto se empleó el coeficiente alfa de Cronbach (tabla 17), que alcanzó un valor de 0,67, el cual se considera adecuado. Este proceso mostró que los ítems más relevantes fueron la EAP, la HTA, la HVI y el tiempo de diabetes, porque al ser eliminados ocasionarían menores valores del coeficiente alfa.

3.2 Discusión de los resultados

El concepto de factores de riesgo en la CI fue acuñado por primera vez por el estudio de Framingham.²² Esta investigación demostró las relaciones epidemiológicas del tabaquismo, la presión arterial y los niveles de colesterol con la incidencia de la enfermedad coronaria. Desde entonces, los estudios de cohortes han continuado

explorando lo referente al impacto de diferentes factores en la aparición de esta enfermedad.^{11,15,18,19}

Hay suficientes evidencias sobre la conexión entre la hiperglucemia, la disfunción endotelial y el desarrollo de aterosclerosis; sin embargo, cada vez se reconoce con más fuerza que la cardiopatía isquémica asociada con la DM tipo 2 es multifactorial.^{72,74,75,76}

De ahí que, la identificación de los factores de riesgo es importante para poder encauzar acciones de prevención de esta enfermedad en los pacientes con diabetes.

3.2.1 Identificación de los factores de riesgo de la cardiopatía isquémica

La presente investigación confirma que la HTA es común en los pacientes con DM tipo 2 y está asociada con el desarrollo de CI. En esta misma línea, las guías actuales sobre DM y ECVA coinciden en que la presencia de hipertensión en las personas con DM tipo 2 eleva de forma significativa el riesgo de ECVI, CI, fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca.^{5,10,18,19,118}

Este resultado tiene explicación desde el punto de vista fisiopatológico pues la HTA aumenta la formación de peróxido de hidrógeno y radicales libres, la adhesión de los leucocitos y reduce la producción de óxido nítrico por el endotelio.^{141,142} Además, la angiotensina II, frecuentemente elevada en estos pacientes, estimula el crecimiento del músculo liso vascular y la oxidación de las LDL,^{143,144} todo lo cual acelera el proceso de aterogénesis.

En Cuba, varios estudios también han encontrado relación entre la HTA y la CI en personas con DM. Así, López J y otros,¹⁴⁵ en un estudio con 109 individuos con DM tipo

2, observaron que los pacientes con diabetes e hipertensos presentaron cinco veces más riesgo de CI que los normotensos (OR = 5,09; IC del 95 % = 1,7-14,7; p = 0,000).

De igual forma, Valdés E y otros ^{146,147} corroboraron la influencia de la HTA en el desarrollo de CI en 375 mujeres de edad mediana con DM tipo 2 en la provincia Granma (OR = 3,58; IC del 95 % = 1,71-7,48; p = 0,001) y en 1 005 sujetos con DM tipo 2 de ambos sexos (OR = 4,61; IC del 95 % = 2,4-8,5; p=0.0000).

Recientes ensayos clínicos han evaluado la relación entre el control de la PA y los eventos cardiovasculares. Tal es el caso de Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE BP), ¹⁴⁸ en el que participaron 11 140 individuos con DM tipo 2. La intervención (PA sistólica/PA diastólica media alcanzada 136,3/73 mmHg) disminuyó el riesgo de episodios macrovasculares y microvasculares graves (9 %), muerte por cualquier causa (14 %) y muerte por ECVA (18 %).

En cambio, el ensayo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD BP),¹⁴⁹ que incluyó 4 733 personas con DM tipo 2 entre 40 y 79 años, comprobó que el control intensivo de la PA (PA media alcanzada 119,3/64,4 mmHg) no disminuyó los episodios cardiovasculares ateroscleróticos mayores totales (IM no fatal, ECVI no fatal y muerte por ECVA); solo redujo el riesgo de accidente cerebrovascular (un 41 %), pero a expensas de un aumento en los episodios adversos.

Los antecedentes familiares de ECP se considera un factor de riesgo mayor de CI, lo que indica un fuerte componente hereditario de esta última enfermedad. ^{150,151} Los resultados de la presente investigación aumentan los argumentos a favor de esta idea,

ya que los pacientes con historia familiar positiva de ECP exhibieron tres veces más riesgo de CI comparados con los que no la tenían.

La heredabilidad de la enfermedad coronaria se estima entre el 40 y 50 %. ¹⁵² Se han identificado más de 160 loci asociados con el riesgo de esta enfermedad, entre los cuales están: receptor de LDL, apolipoproteína A-V, lipoproteína(a) y proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. No obstante, el inicio de la CI depende de interacciones complejas de factores ambientales y genéticos. ^{153,154}

Resultados similares al del presente trabajo encontró Patel J y otros, ¹⁵⁵ en un estudio que incluyó a 172 000 participantes en Estados Unidos. Durante una media de seguimiento de 10,1 años, los autores comprobaron que cualquier antecedente familiar de ECP se asoció con la CI incidente [Hazard ratio (HR) = 1,4; IC del 95 % = 1,1-1,8], angina (HR = 1,6; IC del 95 % = 1,2-2,1) y ECVA compuesta (HR = 1,3; IC del 95 % = 1,1-1,5, respectivamente) en comparación con ninguna historia familiar de ECP.

De igual modo, Moonesinghe R y otros ¹⁵⁶ evaluaron datos de población de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Estados Unidos y observaron que la prevalencia de ECVA para la población con antecedente familiar de ECP fue más del doble (15,72 %; IC del 95 % = 13,81–17,64) que para aquellos sin estos antecedentes familiares (6,25 %; IC del 95 % = 5,82–6,69).

La dislipidemia es el factor de riesgo mejor identificado de aumento de la aterosclerosis en los pacientes con DM tipo 2. Se caracteriza por hipertrigliceridemia, disminución de los niveles del c-HDL y valores de normales a ligeramente elevados de c-LDL, con partículas pequeñas y densas de LDL (Dislipidemia aterogénica). ¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Los datos derivados del presente estudio ratifican la importancia del hipercolesterolemia en el desarrollo de la CI en las personas con diabetes. Estos resultados están en consonancia con la mayoría de las guías de prevención cardiovascular que tienen como principal diana de tratamiento de la dislipidemia al c-LDL y al colesterol no HDL.^{96,160,161} Desde el punto de vista fisiopatológico esta relación se sostiene en el hecho de que en la DM se producen modificaciones de las lipoproteínas que dan lugar a las LDL pequeñas y densas. Estas partículas son más aterogénicas, pues tienen mayor permeabilidad endotelial, susceptibilidad a la agregación, glicación, oxidación, y fagocitosis subendotelial; y producen mayor cantidad de factores procoagulantes.¹⁶²⁻¹⁶⁴

Resultado similar al de la presente investigación encontraron Hedayatnia M y otros,¹⁶⁵ en un estudio de cohorte con 8 698 participantes de 35 a 65 años en Irán. Luego de 6 años de seguimiento y de ajustar todos los factores de riesgo cardiovascular, los autores comprobaron que solo el colesterol total mantuvo una relación directa y significativa con el riesgo de IM en hombres (HR = 2,71; IC 95 %; 1,12-6,57; valor de $p < 0,05$).

En idéntica línea una reciente revisión sistemática y de metaanálisis,¹⁶⁶ que incluyó a 327 037 participantes, evidenció que por cada reducción de 1 mmol/L (38,7 mg/dL) en el colesterol LDL hubo una disminución del riesgo relativo (RR) en un 19 % (RR = 0,81; IC del 95 % = 0,78-0,84; $p < 0,0001$) para eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, IM no mortal e ictus isquémico no mortal). La reducción del RR fue similar para los participantes con diabetes o sin ella ($p = 0,878$).

En los últimos años se han realizado varios ensayos clínicos que evalúan el tratamiento de la hipercolesterolemia y los resultados cardiovasculares. Tal es el caso del ensayo Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT),¹⁶⁷ que incluyó un 27 % de pacientes con diabetes entre los participantes, el cual demostró que la combinación de simvastatina y ezetimiba redujo la tasa de eventos del punto final primario en un 5,5 % (índice de riesgo = 0,85; IC del 95 % = 0,78 - 0,94). Las mayores reducciones relativas fueron en IM (24 %) e ictus isquémico (39 %).

Igualmente, en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES¹⁶⁸ se comprobó que el tratamiento con alirocumab produjo una mayor reducción en la incidencia del criterio de valoración principal (muerte por enfermedad coronaria, IM no fatal, ictus isquémico fatal o no y angina inestable, que requiere hospitalización) en pacientes con DM (2,3 %, IC del 95 %: 0,4 a 4,2) que en aquellos con prediabetes (1,2 %; 0,0 a 2,4) o normoglucemia (1,2 %; 0,3 a 2,7); reducción absoluta del riesgo $p = 0,0019$).

Es importante señalar que, aun con un adecuado control del c-LDL, queda un considerable porcentaje de sujetos que mantienen un elevado riesgo vascular atribuible a otras alteraciones lipídicas, como la hipertrigliceridemia y el descenso del c-HDL.¹⁶⁹

En relación con el c-HDL los resultados de la presente investigación están en conformidad con la afirmación anterior, y coinciden con décadas de investigación que han demostrado que los niveles plasmáticos bajos de c-HDL se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Otros autores han encontrado resultados similares a los del presente trabajo. Tal es el caso de Lee S y otros,¹⁷³ en un estudio de cohorte que incluyó a 261 308 pacientes con

DM tipo 2, demostraron que el c-HDL fue un factor de riesgo independiente para el IM (HR = 0,802; IC del 95 % = 0,732 a 0,878; $p < 0,0001$). Los autores también observaron que el c-HDL y la HbA1c mostraron relaciones lineales con el riesgo de IM en la regresión multivariada de Cox.

Asimismo, Andersson C y otros,¹⁷⁴ en un estudio de cohorte con 3 501 participantes seguidos por ECVA incidente entre 1987 y 2001, compararon la importancia pronóstica de los valores de c-HDL, triglicéridos y c-LDL. Luego de ajustar los factores de confusión, los cocientes de riesgo más altos fueron los del c-HDL bajo aislado, 1,93 (IC del 95 %: 1,37-2,71), seguidos del c-LDL elevado aislado 1,28 (1,03-1,59).

De igual forma, un metaanálisis¹⁷⁵ que incluyó 31 ensayos controlados aleatorios (154 601 pacientes) con un seguimiento de 6 meses o más, comprobó que los modificadores del colesterol de lipoproteínas de alta densidad redujeron el RR de IM (RR = 0,87; IC del 95 % = 0,82-0,93, $p < 0,001$). Este notable efecto se derivó del uso de fibratos (RR = 0,80; IC 95 % = 0,73-0,87, $p < 0,001$, $I^2 = 22$ %).

No obstante, el papel causal del c-HDL en la patogenia de la aterosclerosis, así como de diana terapéutica idónea se examinan en la actualidad por los datos de aleatorización mendeliana que muestran que el c-HDL puede no ser causal de ECVA.

^{176,177} Además, los fármacos que aumentan el c-HDL han fracasado en gran medida a la hora de prevenir o tratar la ECVA.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰

La hipertrigliceridemia es otro componente importante de la dislipidemia aterogénica en personas con DM tipo 2, y está relacionada con la obesidad abdominal y a la RI.¹⁸¹⁻¹⁸³

Continúa siendo controvertido si los niveles de triglicéridos se asocian de forma independiente con la ECVA en general, como con la enfermedad coronaria en particular. Sin embargo, estudios genéticos y epidemiológicos han demostrado que las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes son causas importantes de ECVA residual. ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Hay evidencias que apuntan a que el poder aterogénico de estas lipoproteínas está determinado fundamentalmente por la concentración circulante de partículas que contienen apo B o colesterol no HDL, más que por el contenido de triglicéridos en sí. ^{187,188}

En este contexto, la mayoría de las guías de prevención cardiovascular tienen al tratamiento de la hipertrigliceridemia como un objetivo secundario, y lo recomiendan fundamentalmente cuando se asocia a disminución de los niveles de c-HDL (< 40 mg/dL en hombres y <45 mg/dL en mujeres). ^{18,19,160,161}

El autor de esta tesis coincide con el criterio de que el mayor peligro de la hipertrigliceridemia está cuando se combina con disminución del c-HDL. Este aspecto puede haber influido en que en la presente investigación la hipertrigliceridemia no se asociara de forma significativa con el desarrollo de CI.

Sarduy-Rodríguez A y col, ¹⁸⁹ en un estudio de casos y controles con 243 pacientes con DM tipo 2 de la provincia de Granma, tampoco encontraron relación importante entre los niveles de triglicéridos y la ECVA (OR = 1,23; IC del 95 % = 0,7-2,1; p = 0.437). En el estudio Atherosclerosis Risk In Communities, ¹⁹⁰ aunque los triglicéridos elevados se vincularon con un aumento de las partículas remanentes de colesterol, solo el contenido

de triglicéridos en las partículas de LDL predijo el riesgo de ECVA después del ajuste de los factores de riesgo tradicionales.

En cambio, el ensayo clínico aleatorio Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial ¹⁹¹ (8 179 individuos con triglicéridos entre 1,5 y 5,6 mmol/L y LDL-C entre 1,1 y 2,6 mmol/L) comprobó que el tratamiento con 2 g de icosapent etil disminuyó de forma importante el objetivo primario (riesgo de muerte cardiovascular, IM no fatal, ictus isquémico, revascularización coronaria y angina inestable) tanto en sujetos con DM (HR = 0,77; IC del 95 % = 0,68–0,87) como en aquellos sin diabetes (HR = 0,73; IC del 95 % = 0,62–0,85).

De igual modo, en el ensayo clínico Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI 2D), ¹⁹² que incluyó a 2 368 pacientes con DM tipo 2, se observó que en los análisis totalmente ajustados, cada aumento de 50 mg/dL en el nivel de triglicéridos se relacionó con un incremento del 3,8 % (HR = 1,038; IC del 95 % = 1,00–1,07; p <0,001) en el resultado compuesto primario (Tiempo hasta la muerte cardiovascular, el IM o el ictus isquémico) y un crecimiento del 6,4 % (HR = 1,06; IC del 95 % = 1,01–1,11; p <0,001) en el desenlace secundario (muerte cardiovascular).

Los resultados de la presente investigación corroboran que el cociente colesterol total/c-HDL es un importante indicador de riesgo de CI en las personas con DM tipo 2. Este descubrimiento se corresponde con la literatura revisada, en la cual se plantea que esta razón tiene un valor predictivo de enfermedad coronaria mayor que los parámetros aislados. ^{193,194}

Hallazgos similares encontraron Patani S y col,¹⁹⁵ en un estudio de 100 casos con cardiopatía isquémica conocida y 50 sujetos aparentemente sanos como grupo control. Los niveles de CT/ c-HDL y de c-LDL fueron significativamente mayores en los casos que en los controles ($p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente). La relación CT/ c-HDL tuvo una sensibilidad del 63 % y una especificidad del 46 %, mientras que el c-LDL tuvo solo una sensibilidad del 44 % y una especificidad del 66 %.

Asimismo, Calling S y otros,¹⁹⁶ en un seguimiento medio de 17 años a 6 537 mujeres de 50 a 59 años observaron que el cociente CT/c-HDL y colesterol no HDL mostraron fuertes asociaciones con la CI (HR = 2,30; IC del 95 % = 1,70–3,11 y OR=1,67; IC 95 % = 1,25–2,24, respectivamente). Las comparaciones indicaron que el CT/c-HDL tiene una capacidad predictiva ligeramente mayor que la del colesterol no HDL (C de Harrell 0,62 y 0,59 respectivamente, $p = 0,003$).

Otro estudio de Quispe R y otros,¹⁹⁷ observó que entre los individuos con colesterol LDL y colesterol no HDL por debajo de la mediana, el 26 % y el 21 % tenían un CT/c-HDL discordante igual o superior a la mediana, respectivamente. Estos individuos tenían un 24 % (HR = 1,24; IC del 95 % = 1,09; 1,41) y un 29 % (HR=1,29; IC del 95 % = 1,13; 1,46) mayor riesgo de ECVA incidente, respectivamente, en comparación con aquellos de CT/c-HDL menor que la mediana. En personas con DM el CT/c- HDL discordante fue más prevalente.

Los resultados de los estudios citados apuntan a que el cociente colesterol total/c-HDL contiene información adicional que no está disponible en las medidas de colesterol individuales más comúnmente utilizadas. No obstante, en la presente investigación,

aunque el cociente colesterol total/c-HDL elevó el riesgo de CI, no constituyó un factor de riesgo independiente para esta enfermedad en los pacientes con DM tipo 2.

Al analizar los datos derivados del presente trabajo hay que resaltar la asociación del tabaquismo con el aumento del riesgo de CI. Este resultado tiene explicación desde el punto de vista fisiopatológico; ya que en el fumador hay disminución del c-HDL y está incrementado el daño endotelial, la oxidación lipídica, el estrés oxidativo y la viscosidad sanguínea, factores estos involucrados en el desarrollo de aterosclerosis. ¹⁹⁸⁻²⁰⁰

Investigaciones previas han encontrado resultados similares. Así Pan A y otros, ²⁰¹ en un metaanálisis que incluyó a 89 estudios en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2, comprobaron que el riesgo relativo asociado con el tabaquismo fue de 1,44 (IC del 95 % = 1,34-1,54) para enfermedad cardiovascular total (16 estudios) y 1,51 (IC del 95% = 1,41-1,62) para enfermedad coronaria (21 estudios).

De igual forma, Tang R y otros ²⁰² estudiaron a 971 pacientes con DM tipo 2 de 14 a 93 años de edad en China. Estos autores confirmaron que, en comparación con los pacientes que nunca fumaron, los que si lo hacían con más de 20 cigarrillos por día tenían un mayor riesgo de cardiopatía coronaria (OR = 3,09; IC del 95 % = 1,21-7,89). Además, después de ajustar varios factores en modo de riesgo el OR para cardiopatía coronaria con más de 20 años de tabaquismo acumulado (paquetes-año) fue de 2,21 (IC del 95 % = 1,05-4,65).

De la misma manera, Yang Y y otros, ²⁰³ en un estudio que incluyó a 19 397 fumadores actuales (15,4 %), 6 049 ex fumadores (4,8 %) y 100 735 nunca fumadores (79,8 %) observaron un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los fumadores

empedernidos en comparación con los que nunca habían fumado. Este riesgo fue superior en los pacientes con diabetes (HR = 1,45; IC del 95 % = 1,17-1,78) que entre los participantes sin ella (HR = 1,20; IC del 95 % = 1.01-1.42; p = 0.006).

Las escalas predictivas creadas a partir de cohortes de personas con diabetes han demostrado que la edad es un fuerte predictor de CI,^{31,32,115,116} aunque los umbrales de edad existentes para identificar a las personas con diabetes que tienen un alto riesgo de ECVA no son bien conocidos.

La conexión entre la edad y el riesgo de CI se relaciona con el aumento de la actividad simpática, del estrés oxidativo, la apoptosis y de marcadores proinflamatorios, incluidos altos niveles de interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa y proteína C reactiva.²⁰⁴⁻

²⁰⁶ Asimismo, con la edad aumenta la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular establecidos como la HTA, la dislipidemia, la obesidad, y el síndrome metabólico.^{207,208}

El Global Burden of Disease Study⁴ ha dado más razones sobre el papel de la edad como factor de riesgo coronario. Este estudio comprobó que la incidencia de CI en todo el mundo durante el año 2017 creció a partir de la cuarta década de la vida y no disminuyó después. La prevalencia sigue siendo mayor que la incidencia para todos los grupos de edad, lo que indica la naturaleza crónica de la CI.

De igual forma, la Asociación Americana del Corazón,²⁰⁹ sobre la base de los datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2013 a 2016, confirmó que la prevalencia de ECVA (que comprende CI, IC, ECVI e HTA) en adultos ≥ 20 años de la edad es del 48,0 % (121,5 millones en 2016) y crece con la edad tanto en hombres como en mujeres.

Igualmente, Booth G L y otros,²¹⁰ en un estudio de cohorte en adultos con DM (n = 379 003) y sin ella (n = 9 018 082) que vivían en Ontario, Canadá, observó que la transición a una categoría de alto riesgo ocurrió a una edad más temprana para hombres y mujeres con diabetes que para aquellos sin la enfermedad (diferencia de medias 14,6 años). Para el resultado de IM, ictus o muerte por cualquier causa, los hombres y mujeres diabéticos entraron en la categoría de alto riesgo a las edades de 47,9 y 54,3 años, respectivamente.

En esta misma línea, los resultados del presente estudio avalan que la edad es un importante factor de riesgo coronario en los pacientes con diabetes. Es importante señalar que la edad media de la muestra fue elevada, lo que pudo influir en este resultado y en que el punto de corte de la edad a partir de la cual se diferenciaban mejor los sanos y los enfermos fuera alto (60 años).

El sexo masculino es un factor de riesgo de CI bien conocido y, en consecuencia, la prevalencia de esta enfermedad en la población general es mayor en hombres que en mujeres.^{211,212} Asimismo, hay consenso en que las mujeres desarrollan CI a edades más avanzadas que los hombres; aproximadamente una década más tarde y con peor pronóstico.^{213,214}

No obstante, en población con DM varios estudios avalan que la magnitud del exceso de riesgo de enfermedad coronaria conferido por la diabetes es mayor en mujeres que en hombres.²¹⁵⁻²¹⁷ El mecanismo que apuntala esta hipótesis permanece incierto, aunque diferentes investigaciones^{218,219} han demostrado que el perfil de RCV necesita un deterioro mayor en las mujeres que en los hombres antes de que desarrollen DM.

En consecuencia, la mujer puede estar expuesta a factores cardiovasculares desfavorables por un largo periodo de tiempo.

En línea con esta idea, en la presente investigación las mujeres presentaron un riesgo significativamente mayor de CI que los hombres. En este resultado pudo influir que la edad media de la muestra sobrepasaba los 55 años, época en que la mayoría de las mujeres están en la etapa posmenopáusica. El déficit de estrógenos que se produce en este periodo y la acumulación de factores de riesgo, secundario a esta disminución, aceleran el proceso de aterosclerosis. ²²⁰⁻²²²

Valdés y otros, ²²³ en un estudio con 1 449 individuos con DM tipo 2 en edad mediana (40 a 59 años) comprobaron que el riesgo de CI en los hombres fue superior que en las mujeres premenopáusicas (OR = 2,24; IC del 95 % = 1,1-4,6; p = 0,0251), pero inferior respecto a las posmenopáusicas. (OR = 1,09; IC del 95 % = 0,6-1,7; p = 0,6971).

Otros trabajos han encontrado resultados parecidos a los de la presente investigación. Así, De Jong M y otros, ²²⁴ en una cohorte de 471 399 (56 % mujeres) personas sin ECVA incluidas en el Biobanco del Reino Unido, corroboraron que la diabetes previamente diagnosticada se asoció más fuertemente con IM en mujeres (HR = 2,33; IC del 95 % = 1,96 - 2,78) que en hombres (HR = 1,81; IC del 95 % = 1,63 - 2,02).

A su vez, Millett E R C y otros, ²²⁵ en un estudio de cohorte con 5 081 participantes, observaron que el exceso de riesgo de IM relacionado con la diabetes es un 47% mayor en mujeres que en hombres. En las primeras, la diabetes se asoció con cocientes de riesgos instantáneos más altos para IM en comparación con los hombres: RR = 2,91;

(IC del 95 % = 1,56 - 5,45) para DM tipo 1 y RR =1,47 (IC del 95 % = 1,16 a 1,87) para DM tipo 2.

En cambio Lee YH y otros,²²⁶ en un estudio de cohorte con 10 105 pacientes con DM tipo 2 extraídos de los datos de reclamos del Seguro Nacional de Salud de Taiwán, comprobaron que la incidencia de CI para uno y otro sexo se estimó en 17,47 y 15,96 por 1000 años-persona, respectivamente. Después de controlar las variables sociodemográficas y la comorbilidad, los pacientes masculinos experimentaron una HR significativamente más alta que las mujeres para la CI (HR = 1,16, IC del 95 % = 1,04 - 1,29).

El papel de la obesidad en el desarrollo de CI en los pacientes con DM no está bien establecido. Algunos estudios indican que el vínculo entre la obesidad y la CI está mediado por la HTA, la dislipidemia y la comorbilidad, mientras que otros confirman un riesgo residual significativo de CI en la obesidad incluso después de tener en cuenta estos factores de riesgo.^{227,228}

En este contexto, Lassale C y otros,²²⁹ en un estudio de cohorte paneuropeo con 520 000 personas, observaron que el riesgo de cardiopatía coronaria casi se duplicó al comparar un IMC medio = 32,7 kg/m² con el más bajo IMC medio = 21,5 kg/m² (HR = 1,96; IC del 95 % = 1,66 - 2,32; p<0,0001). La asociación fue menos fuerte después del ajuste de la presión arterial, el colesterol total y el c-HDL, diabetes (HR = 1,05; IC del 95 % = 1,01 - 1,10; p = 0,03).

De igual forma Riaz H y col,²³⁰ en un metaanálisis que incluyó a 881 692 participantes, observaron que la obesidad se asoció con un mayor riesgo de DM tipo 2 (OR = 1,67; IC

del 95 % = 1,30-2,14; $p < ,001$) y de enfermedad coronaria (OR = 1,20; IC del 95 % = 1,02-1,41; $p = 0,03$), pero no de ictus (OR = 1,02; IC del 95 % = 0,95-1,09; $p = 0,65$).

En cambio, otro metaanálisis ²³¹ que incluyó cinco estudios de aleatorización mendeliana que representan a 881 692 adultos, no comprobó asociación importante entre la obesidad y la cardiopatía coronaria (HR = 1,10; IC del 95 % = 0,90 - 1,35; $p=0,35$). Este resultado concuerda con el observado en la presente investigación.

Los resultados del presente trabajo avalan que la obesidad abdominal, pero no la obesidad general, está asociada con el desarrollo de CI en los pacientes con diabetes. El IMC es el método más utilizado para medir la obesidad; sin embargo, ha sido criticado por ser una medida de la obesidad general y no representar con precisión el grado de adiposidad regional, ^{97,98} lo que explica en parte este hallazgo.

Otro elemento que puede justificar este resultado es que el obeso general sin obesidad abdominal constituye un grupo con una composición corporal más delgada, con masa muscular alta y masa grasa más baja. ²³² Este biotipo se relaciona con una menor frecuencia de resistencia insulínica y de síndrome metabólico y, en consecuencia, de ECVA. ²³³

En cambio, la circunferencia de la cintura es una medida más directa que la de la grasa corporal abdominal y predice los resultados relacionados con la obesidad, incluida la ECVA. ^{99,234,235} Varios estudios ^{236,237} han demostrado que la circunferencia de la cintura y el índice cintura cadera establecen una conexión con un riesgo mayor de CI y mortalidad cardiovascular, incluso entre aquellos pacientes con peso normal según la evaluación del IMC.

Tal es el caso de Choi D y otros,²³⁶ en un estudio de cohorte con 15 982 participantes, apreciaron que el número de eventos cardíacos adversos mayores (IM, ictus y muertes relacionadas) resultó mayor en los sujetos con obesidad abdominal sin obesidad general (HR = 1,29; IC del 95 % = 1,16–1,43) y con obesidad general y abdominal (HR = 1,20, IC del 95 % 1,12–1,29) que en aquellos con obesidad general sin obesidad abdominal (HR = 1,06; IC del 95 % = 0,98–1,16).

De igual forma, Kabootari M y col²³⁷ en una cohorte que incluyó a 4 398 adultos mayores de 40 años seguidos durante una media de 13,9 años, comprobaron que la circunferencia de la cintura actual (HR: 1,21; IC 95 %, 1,11-1,32) y la circunferencia de la cintura máxima (HR = 1,17; IC 95 % = 1,07-1,28) se asociaron de forma significativa con el riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, no fue así para el IMC actual (HR = 1,03; IC 95 % = 0,99-1,07) ni para IMC máxima (HR: 1,01; IC 95 %, 0,95-1,07).

Se ha demostrado que el ejercicio físico en las personas con DM tipo 2 contribuye a la pérdida de peso, mejora el control de la glucemia y reduce los factores de riesgo cardiovascular como la HTA, la dislipidemia, la resistencia insulínica, el hiperinsulinismo y el estrés.^{238,239} Sin embargo, en el presente trabajo el sedentarismo no incrementó de forma significativa el riesgo de CI.

En este sentido se plantea que la función específica de actividad física para prevenir las complicaciones de la diabetes y manejar la glucemia es muy importante para los pacientes con DM tipo 1, pero no está tan claramente explicada para aquellos con diabetes tipo 2.^{240,241}

A diferencia de los resultados de la presente investigación Qiu S y otros, ²⁴² en un metaanálisis que incluyó dieciséis bases de datos de pacientes con DM tipo 2 para evaluar la función endotelial, observaron que tanto el ejercicio aeróbico como el aeróbico y el de resistencia combinados aumentaron la dilatación mediada por flujo en un 1,21 % (95 % IC 0,23-2,19 %) y 2,49 % (95 % IC 1,17-3,81 %), respectivamente.

De igual forma Pan B y otros, ²⁴³ en un metaanálisis en el que incluyeron un total de 37 investigaciones con 2 208 pacientes con DM tipo 2, comprobaron que los ejercicios aeróbicos supervisados presentaron una mejoría más notoria en la glucosa plasmática en ayunas (9,38 mg/dL más baja), colesterol total (20,24 mg/dL más baja), triglicéridos (19,34 mg/dL más baja) y c-HDL (11,88 mg /dL inferior). La resistencia supervisada mostró mayores beneficios que ningún ejercicio para mejorar la PA sistólica (3,90 mmHg menos) y el colesterol total (22,08 mg/dL menos) que algún ejercicio. Ambos ejercicios mostraron una reducción importante en la HbA1c en comparación con ningún ejercicio (0,30 % más bajo, 0,30 % más bajo, respectivamente).

El incremento de los niveles de ácido úrico se ha relacionado con varios procesos patológicos, como el aumento del estrés oxidativo, el agotamiento del óxido nítrico, la inflamación, la disfunción endotelial, la proliferación de células del músculo liso vascular, vasoconstricción y la activación del sistema renina-angiotensina. ^{244,245} Lo anterior explica que la hiperuricemia se ha asociado con el desarrollo de DM tipo 2 y ECVA. ^{244,246}

Sin embargo, los resultados de los estudios ejecutados para evaluar el papel del aumento del ácido úrico en el desarrollo de la enfermedad coronaria han sido

controvertidos.^{247,248} En este contexto, el análisis realizado en el presente estudio apunta a que la hiperuricemia no eleva el riesgo de CI en las personas con DM tipo 2. Otros estudios tampoco han logrado demostrar una asociación notable entre el ácido úrico y la CI. Tal es el caso de Zalawadiya S K y otros,²⁴⁹ en una cohorte que incluyó a 11 009 adultos inscritos en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición, observaron que el ácido úrico no predijo la mortalidad por ECVA (HR = 1,06; IC del 95 % = 0,96 -1,16; p = 0,27) ni la mortalidad por cardiopatía coronaria (HR = 1,06; IC del 95 % = 0,94-1,19; p = 0,32).

De igual forma, Tian X y otros,²⁵⁰ en un estudio que incluyó a 71 449 participantes chinos durante una media de seguimiento de 8,96 años, comprobaron que el riesgo de IM solo se relacionó con el ácido úrico alto estable (HR= 1,42; IC del 95 % = 1,02-1,92; p = 0,03). No obstante, no hubo asociación entre la hiperuricemia al inicio del estudio y el IM (HR = 1,14; IC del 95 % = 0,91-1,42; p = 0,19). Los análisis de subgrupos estratificados por edad, sexo, HTA y DM también confirmaron que no hubo diferencias importantes (p-interacción > 0,05 para todos).

En cambio, un reciente metaanálisis²⁵¹ que utilizó datos del Biobanco del Reino Unido, comprobó que cada ascenso de 1 SD en el ácido úrico predicho genéticamente se vinculó con un mayor riesgo de CI (OR = 1,19; IC del 95 % = 1,10 -1,30; P = 4 × 10⁻⁵), enfermedad arterial periférica (OR = 1,12; IC 95 % = 1,03-1,21; p = 9 × 10⁻³) y accidente cerebrovascular (OR =1,11; IC 95 % = 1,05 -1,18; p = 2 × 10⁻⁴).

Otro metaanálisis,²⁵² que incluyó 12 estudios y 22 586 pacientes con DM tipo 2, comprobaron que por cada aumento de 59 µmol/L del ácido úrico se incrementó de

manera notable el riesgo de mortalidad por todas las causas (HR = 1,06; IC del 95 % = 1,03 - 1,09), cardiopatía coronaria (HR =1,09; IC del 95 % = 0,94 - 1,26) y accidente cerebrovascular (HR = 1,19; IC del 95 % = 1,08 - 1,31).

El resultado del análisis de los llamados FRCV no clásicos en la presente investigación evidencia que la HVI es un factor de riesgo importante de CI en los pacientes con DM tipo 2. Este hallazgo está en concordancia con la literatura revisada, la cual plantea que la HVI es frecuente en pacientes con diabetes y es un fuerte predictor de resultados cardiovasculares adversos.^{253,254}

El desarrollo de HVI en la DM tipo 2 no se explica completamente por las alteraciones celulares asociadas a la hiperglucemia por sí solas. Existen pruebas que respaldan el papel de la inflamación, el estrés oxidativo, la cinasa activada por AMP cíclico, la resistencia insulínica, la HTA y la obesidad abdominal.²⁵⁵

La relación entre DM tipo 2 y HVI la comprobaron Seferovic J P y otros.²⁵⁶ Los autores observaron que los pacientes con solo DM tipo 2 tenían un masa del ventrículo izquierdo marcadamente superior ($84,9 \pm 20,3 \text{ g/m}^2$) en comparación con los pacientes con DM tipo 2 e HTA ($77,9 \pm 16 \text{ g/m}^2$) y solo HTA ($69,8 \pm 12,4 \text{ g/m}^2$). Asimismo, se encontró una correlación positiva de la masa del ventrículo izquierdo con la glucosa en ayunas ($p < 0,001$) y la HbA1c ($p = 0,0003$).

Resultado similar al de la presente investigación encontró Li T y otros,²⁵⁷ en un estudio prospectivo con 9 940 participantes en China. Luego de un seguimiento de 4,66 años los autores comprobaron que la HVI concéntrica y excéntrica se asoció con el ictus, la CI incidente (hipertrofia concéntrica: HR = 1,39; IC del 95 % = 1,04–1,86 e hipertrofia

excéntrica: HR = 1,42; 95 % IC = 1,11–1,82) y la mortalidad por todas las causas (HVI concéntrica: HR = 1,50; IC del 95 % = 1,07–2,12; HVI excéntrica: HR = 1,58; IC del 95 % = 1,19 – 2,10).

De igual forma, Iribarren C y otros, ²⁵⁸ en un estudio de cohortes entre 75 412 hombres y 107 954 mujeres en el programa de atención médica Kaiser Permanente del norte de California, constataron que la HVI se relacionó de forma independiente con la ECVA incidente (HR entre 1,2 y 1,8). La HVI de nuevo desarrollo a su vez se relacionó de manera significativa con la CI en los hombres (HR = 1,65; IC del 95 % = 1,48–1,85).

La EAP aterosclerótica tiene una elevada prevalencia en las personas con DM y puede ser un indicador de la aterosclerosis sistémica en las arterias coronarias e intracerebrales no periféricas. ^{124,125} Los resultados del presente estudio están en concordancia con esta idea, pues la EAP se asoció significativamente con la aparición de CI en los pacientes con DM tipo 2.

Otros autores han encontrado resultados similares. Tal es el caso de Lin CC y otros, ²⁵⁹ en una investigación que incluyó a 2 160 pacientes con DM tipo 2 en China. Los autores comprobaron que el índice tobillo brazo (ITB) anormal (<0,9) se relacionó de forma independiente con mayores riesgos por todas las causas (HR = 1,67, IC del 95 % = 1,30–2,11) y mortalidad por ECVA expandida (HR = 2,21; IC = 1,62–3,02).

En este mismo país Xu L y otros, ²⁶⁰ en un estudio con 634 pacientes hospitalizados con DM tipo 2, corroboraron que el riesgo de CI en el grupo de ITB bajo aumentó más de cuatro veces que el grupo de ITB normal (OR = 5,32; IC del 95 % = 1,9-16,5; p <

0,001). El ITB < 1,045 predijo la aparición de CI (sensibilidad, 79,7 %; especificidad, 71,5 %; $P < 0,01$).

De igual forma, Alves-Cabratosa L y otros,²⁶¹ en un estudio que incluyó a 34 689 pacientes con DM tipo 2 en España, observaron que el ITB anormal se relacionó de manera notoria con el IM (HR = 1,31; IC del 95 % = 1,05–1,62), los eventos adversos cardiacos mayores (HR = 1,32; IC del 95 % = 1,16–1,50) y todas las causas de mortalidad (HR = 1,42; IC del 95 % = 1,28–1,58). Un ITB alto (más de 1,3) también se relacionó con un aumento del riesgo para la mayoría de los resultados.

Los datos derivados del presente estudio avalan que algunas condiciones propias de la diabetes son importantes factores de riesgo para el desarrollo de la CI. Tal es el caso del tiempo de evolución de la enfermedad, ya que los pacientes con más de 10 años de diabetes presentaron cinco veces más el riesgo de CI que aquellos con menor duración de la enfermedad.

Estos resultados coinciden con la literatura revisada,²⁶² la cual plantea que a mayor tiempo de diabetes existe mayor probabilidad de presentar complicaciones microvasculares y macrovasculares; no obstante, en la DM tipo 2 pueden aparecer desde el diagnóstico clínico de la enfermedad.²⁶³

Otros estudios han encontrado resultados parecidos. Así, Gimeno Orna JA y otros,²⁶⁴ en un estudio de cohorte con 457 pacientes con DM tipo 2 (grupo 1: ≤ 5 años de evolución; grupo 2: 6-10 años; grupo 3: 11-15 años; grupo 4: > 15 años; grupo 5: cualquier tiempo de evolución), observaron un incremento progresivo de las tasas de

ECVA desde los grupos 1 al 5. Asimismo, comprobaron que una duración de la diabetes > 15 años duplicó el riesgo de ECVA (HR = 1,97; IC del 95 %: 1,23-3,15; p = 0,004).

De igual forma Larsson SC y otros, ²⁶⁵ en un estudio que comprendió a 71 483 adultos suecos de dos cohortes prospectivas basadas en la población, comprobaron que en los 5 797 pacientes con DM tipo 2 el riesgo de IM creció significativamente con el tiempo de diabetes: menos de 5 años (HR = 1,48; IC del 95 % = 1,26-1,74), de 5 a 9 años (HR = 1,96; IC del 95 % = 1,63-2,37), de 10 a 19 años (HR = 1,73; IC del 95 % = 1,40-2,13) y más de 20 años (HR = 3,07; IC del 95 % = 2,21-4,26).

Es importante señalar que en la DM tipo 2 las complicaciones pueden aparecer desde el diagnóstico de la enfermedad. Valdés RE y otros, ²⁶⁶ en un estudio realizado con 150 pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico en el Centro de Atención al Diabético de Bayamo en la provincia Granma, comprobaron que al momento del diagnóstico 43 (28,7 %) casos presentaron complicaciones crónicas: 9 (6 %) retinopatía diabética, 16 (10,6 %) polineuropatía diabética, 11 (7,3 %) cardiopatía isquémica, 4 (2,6 %) ictus y 13 (8,6 %) enfermedad arterial periférica.

Asimismo, Sereday M y otros, ²⁶⁷ encontraron infarto silente de miocardio en 17,7% de los 302 pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico evaluados en Buenos Aires, Argentina. Por su parte Mata-Cases M y otros, ²⁶⁸ en un estudio con 487 pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico en Barcelona, España, confirmaron enfermedad cardiovascular en 78 casos (16%; IC del 95 % = 12,8–19,3; varones 21,4 % y mujeres 11,2 %).

La presencia de microalbuminuria o ND incipiente en los pacientes con DM tipo 2 suele asociarse a hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome metabólico, disfunción endotelial, enfermedad cardiovascular y a otras complicaciones crónicas tardías de la DM.^{10,18,19,269} Los resultados de la presente investigación ofrecen más argumentos a la idea antes expuesta, porque la microalbuminuria elevó cinco veces el riesgo de presentar CI.

Otros estudios han encontrado resultados similares. En el Danish Cohort Study,²⁷⁰ en el que se evaluaron 69 532 pacientes con DM tipo 2 de los registros nacionales daneses, al comparar pacientes con microalbuminuria con pacientes con normoalbuminuria, en un análisis ajustado por factores de riesgo cardiovascular, los autores encontraron razones de riesgo de 1,28 (IC del 95 % = 1,07-1,52) para el accidente cerebrovascular isquémico; de 1,34 (IC del 95 % = 1,10-1,62) para el infarto de miocardio y de 1,48 ((IC del 95 % = 1,36-1,61) para la mortalidad por todas las causas.

De igual modo, en un estudio²⁷¹ realizado con 66 311 pacientes con diabetes tipo 2 en China, los autores comprobaron que la proporción de albúmina creatinina en la orina mostró una asociación lineal positiva con eventos cardiovasculares y mortalidad. Asimismo, la microalbuminuria se asoció con un HR de 1,58 para ECVA y 2,08 para la mortalidad, en comparación con la ausencia de microalbuminuria.

La RD es una complicación microvascular de la diabetes cuya influencia en la aparición de la ECVA está menos establecida que en la ND. Los resultados de la presente

investigación apuntan a que la RD también se asocia a un mayor riesgo para el desarrollo de la CI.

La asociación entre RD y CI puede explicarse porque las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes comparten mecanismos fisiopatológicos que están relacionado con la hiperglucemia como el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la sobreproducción de marcadores inflamatorios, los cuales dañan tanto la retina como las arterias coronarias.^{74,75,78,87}

Resultado de igual valor al de la presente investigación se encontró en un estudio de cohorte²⁷² con 374 sujetos con DM tipo 2 que evaluó la contribución de la RD sobre el riesgo de eventos cardiovasculares adversos (CI, ECVI, insuficiencia cardíaca, EAP, procedimientos de revascularización y mortalidad cardiovascular). Los análisis multivariantes mostraron que la presencia de RD al inicio del estudio predijo los resultados cardiovasculares ($p = 0,023$).

De igual forma, Modjtahedi BS y otros,²⁷³ en un estudio que incluyó a 77 370 sujetos con DM tipo 2, comprobaron que los pacientes con RD no proliferativa mínima tenían un mayor riesgo de IM (HR = 1,30; IC del 95 % = 1,15-1,46) y muerte (HR = 1,15; IC del 95 % = 1,05-1,25) que los sin RD. De forma parecida, los pacientes con RD de moderada a grave tenían un riesgo superior en cada resultado (IM: HR = 1,92; IC del 95 % = 1,57-2,34 y muerte: HR = 1,55; IC del 95 % = 1,32-1,82), al igual que los enfermos con RD proliferativa (IM: HR = 1,89; IC 95 % = 1,26-2,83 y muerte: HR = 1,87; IC 95 % = 1,36-2,56).

En cambio, en el Fremantle Diabetes Study, ²⁷⁴ un estudio de cohorte con 1 521 pacientes con DM tipo 2, comprobaron que la presencia y la gravedad de la retinopatía aumentaron el riesgo de IM incidente en modelos no ajustados ($p \leq 0,001$), pero estas asociaciones ya no fueron estadísticamente significativas después de ajustar otros factores de riesgo.

Al analizar los datos derivados de la presente investigación es importante señalar la relación entre algunas condiciones consecuentes a la aterosclerosis y la CI. Tal es el caso de la ECVI isquémica que elevó cuatro veces el riesgo coronario, a pesar de que su frecuencia fue baja en la muestra evaluada.

El vínculo entre la ECVI y la enfermedad de las arterias coronarias se sostiene en que ambas comparten factores de riesgo comunes y una puede ser la precursora de la otra. En consecuencia, una evaluación de isquemia miocárdica en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio podría ser de mucha utilidad. ^{275,276}

Pocos estudios han evaluado específicamente el riesgo absoluto de eventos coronarios en individuos con ECVI. A continuación, exponemos dos de ellos, los cuales exhibieron resultados de idéntico criterio al expresado en la presente investigación:

Poledník I y otros, ²⁷⁷ revisaron 10 estudios relevantes centrados en investigar la aterosclerosis coronaria en sobrevivientes de ACVI o pacientes que sufrieron ataque isquémico transitorio y su evaluación del riesgo cardiovascular. Hubo placas coronarias en el 48 %-70 % de los que sobrevivieron a algún accidente cerebrovascular sin

antecedentes conocidos de CI, y se puede encontrar estenosis marcada de al menos una arteria coronaria en el 31 % de estos enfermos.

De igual forma Roh JW y otros, ²⁷⁸ en un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 622 pacientes que se sometieron a angiografía coronaria y cerebral simultánea, confirmaron que los predictores independientes de CI significativa fueron hombres (OR = 1,62; IC del 95 % = 1,11-2,35; p = 0,012), diabetes mellitus (OR = 1,81, IC del 95 % = 1,22-2,68, p = 0,003), ictus previo (OR = 1,63; IC del 95 % = 1,02-2,60; p = 0,039) y un índice tobillo-brazo bajo (ITB; <0,9; OR = 3,25; IC del 95 % = 1,21-8,73; p = 0,019).

La hiperglucemia crónica es la característica principal que define la DM. ⁴⁰ Los datos clínicos y epidemiológicos indican que un control adecuado de la glucemia reduce las complicaciones microvasculares; mientras que las evidencias para disminuir el riesgo de complicaciones macrovasculares es menos contundente. ^{5,10,11,16,18,19}

En un estudio con 6 958 pacientes con DM tipo 2 inscritos en la cohorte prospectiva del Centro Danés, ²⁷⁹ los autores comprobaron que los niveles de HbA1c ≥ 7 % se asociaron con complicaciones microvasculares (HbA1c 7%-8 %; Razón de prevalencia: 1,35; IC del 95 % = 1,12-1,62) pero no complicaciones macrovasculares [Razón de prevalencia: 0,91 IC del 95 % = 0,76-1,08]. Las complicaciones macrovasculares se asociaron con sexo masculino, edad > 50 años, obesidad, hipertrigliceridemia, c-HDL bajo, tabaquismo, niveles elevados de PCR y tratamiento antihipertensivo.

Por su parte el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study, ²⁸⁰ realizado en sujetos con DM tipo 2, reportó una reducción del 16% en los episodios cardiovasculares en la rama de control intensivo de la glucemia, pero esta diferencia no fue

estadísticamente significativa ($p = 0,052$). No obstante, después de 10 años de seguimiento, se registraron disminuciones importantes con los episodios de IM y de la mortalidad por cualquier causa (13 % y 27 %, respectivamente).

Recientemente, 3 grandes estudios, ACCORD, ADVANCE y VADT, indican que, en la DM tipo 2, una reducción de un 1 % de la HbA1c se asocia con una disminución en el 15% del riesgo relativo de IM no mortales, sin efectos beneficiosos en la ECVI, muerte cardiovascular, muerte por cualquier causa u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

281

Los resultados de los estudios antes descritos evidencian que es necesario un seguimiento a largo plazo para demostrar el efecto beneficioso del control intensivo de la glucemia en las complicaciones macrovasculares y que el control glucémico temprano se asocia con beneficios cardiovasculares, los cuales persisten durante varias décadas.

En este contexto, los datos obtenidos en el presente estudio confirman que un pobre control de la glucemia eleva de manera significativa el riesgo de CI. Hay que señalar que el punto de corte de la HbA1c fue alto, lo que pudo estar relacionado con que uno de los criterios de ingreso en el servicio es que el paciente esté descontrolado.

Los resultados del análisis estadístico multivariado en la presente investigación sugieren que para estimar el riesgo de CI en las personas con DM tipo 2 no bastan los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, sino que hay que tener en cuenta también los factores no tradicionales, así como algunas condiciones propias de la diabetes y consecuentes a la aterosclerosis.

Entre estas últimas hay que resaltar a la EAP, pues demostró ser un factor de riesgo independiente de CI. La EAP ha cobrado mayor interés en los últimos años por ser un potente predictor de enfermedad aterosclerótica en otros territorios arteriales de órganos como el corazón y el cerebro. ^{124,125,282,283}

Esta correlación podría deberse a que la patogenia subyacente de la EAP es consistente con la de la CI, donde los cambios ateroscleróticos en las arterias conducen a la manifestación de la enfermedad. Asimismo, tienen factores de riesgo comunes que incluyen la DM, la HTA, la hiperlipidemia y el tabaquismo, entre otros. ²⁸⁴

En este sentido, Nie F y otros ²⁸⁵ en un metaanálisis que incluyó 9 estudios con 9 673 pacientes con diabetes, confirmaron que el índice tobillo brazo anormal se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (RR = 1,98; IC del 95 % = 1,66-2,37), mortalidad por todas las causas (RR = 2,12; IC del 95 % = 1,81-2,49), y eventos cardiovasculares adversos mayores (RR = 2,37; IC 95 % = 1,73-3,26).

Esta cualidad pronóstica de la EAP ha hecho distinguir su utilidad para mejorar la capacidad predictiva de las funciones de riesgo. En esta línea, el índice tobillo brazo se ha mostrado con capacidad para reclasificar el riesgo de CI estimado por la función de Framingham en población norteamericana. ²⁸⁶

De igual forma, la inclusión del índice tobillo brazo mejoró la capacidad predictiva de la función de riesgo Framingham-REGICOR ²⁸⁷ en la población española (estadística ΔC para eventos cardiovasculares fue de 0,007; IC del 95 % = 0,001; 0,017). El ITB menor de 0,9 se relacionó con un mayor riesgo de CI y ECVA (HR: 2,08 y HR: 2,24, respectivamente; $p < 0,001$).

La HVI también ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de CI en otras investigaciones. Tal es el caso de un reciente metaanálisis,²⁸⁸ que incluyó a 22 estudios longitudinales y un total de 55 603 pacientes. Los autores comprobaron que la HVI se asoció con eventos cardiovasculares no fatales (RR = 2,16; IC 95 % = 1,22-3,84), muerte por enfermedad cardiovascular (RR = 2,58; IC 95 % = 1,83-3,64) y mortalidad por todas las causas (RR = 2,02; IC 95 % = 1,34-3,04).

De igual manera, en el estudio multiétnico de la aterosclerosis (MESA),²⁸⁹ una cohorte de 6 814 participantes en Estados Unidos, la HVI resultó ser un predictor independiente de eventos de cardiopatía coronaria (HR = 2,7; IC del 95 % = 1,9 - 3,8), IM (HR = 2,8; IC del 95 % = 1,8 - 4,0), fallecimientos por cardiopatía coronaria (HR = 4,3; IC 95 % = 2,5 - 7,3), otras muertes cardiovasculares (HR = 7,5; IC 95 % = 4,2 - 13,5) e IC (HR = 5,4; IC 95 % = 3,8 - 7,5). $p < 0,001$ para todos los puntos finales.

La HVI es predictiva de eventos cardiovasculares porque precede a muchas secuelas de eventos cardiovasculares potencialmente fatales. Por ejemplo, la HVI impide el llenado del VI y tiene la posibilidad de provocar insuficiencia cardíaca diastólica, reduce la reserva de perfusión coronaria y puede inducir isquemia; conduce al agrandamiento de la aurícula izquierda y la subsiguiente fibrilación auricular y es intrínsecamente arritmogénica y consigue causar muerte cardíaca súbita.²⁹⁰

Los resultados de la presente investigación ratifican la utilidad de incluir la duración de la diabetes a la hora de estratificar el riesgo coronario en los pacientes con esta enfermedad. La exposición a la hiperglucemia crónica puede ser el nexo de unión entre

el tiempo de evolución de la enfermedad y el riesgo de complicaciones macrovasculares.

Resultados similares al de la presente investigación se encontró en el estudio DISCOVER study program,²⁹¹ realizado con 15 992 pacientes con DM tipo 2 de 38 países. Los autores comprobaron que la duración de la diabetes (por incremento de 1 año) se asoció positivamente con las complicaciones microvasculares RR = 1,03 (IC del 95 % = 1,02-1,04) y con las macrovasculares RR = 1,02 (IC 95 % = 1,01-1,02).

De igual forma, Nanayakkara N y otros,²⁹² en una investigación que incluyó a 3 419 adultos con DM tipo 2 que participaron en la Auditoría Nacional de Diabetes de Australia, ratificaron que la edad en el momento del diagnóstico y la duración de la diabetes se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de complicaciones macrovasculares después del ajuste por sexo, tabaquismo, IMC y complicaciones microvasculares (todos $p < 0,001$).

La HTA en las personas con diabetes tiene características que hacen que se acelere la enfermedad coronaria, lo que justifica el resultado de la presente investigación. El estado de vasoconstricción incrementado, característica de la vasculatura diabética, hace que predomine el componente sistólico, de más difícil tratamiento y control. De igual forma, hay falta de descenso nocturno de la tensión arterial durante el sueño (patrón non dipper) y lesión precoz de órgano diana.²⁹³

Dos revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes han encontrado resultados similares al del presente trabajo. Tal es el caso de Chiriaco M y otros,²⁹⁴ que analizaron datos de un total de 377 305 pacientes con DM tipo 2. Estos autores comprobaron que

la variabilidad de la PA sistólica se relacionó con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas (HR = 1,12; IC del 95 % = 1,04-1,21) y eventos cardiovasculares adversos mayores (HR = 1,07; 95 % CI 1,03-1,11).

Igualmente, Wang J y otros ²⁹⁵ evaluó 16 ensayos controlados aleatorios realizados en pacientes con DM tipo 2, y constataron que el tratamiento intensivo para bajar la PA disminuyó notablemente el riesgo de mortalidad por todas las causas (RR = 0,82; IC del 95 % = 0,70-0,96), eventos cardiovasculares mayores (RR = 0,82; IC del 95 % = 0,73-0,92), IM (RR = 0,86; IC del 95 % = 0,77-0,96), accidente cerebrovascular (RR = 0,72; IC del 95 % = 0,60-0,88) y muerte cardiovascular (RR = 0,73; IC 95 % = 0,58-0,92) en comparación con el tratamiento menos intensivo.

El presente estudio avala que el descontrol glucémico aumenta el riesgo de CI, independientemente de los demás factores. Este resultado tiene explicación desde el punto de vista patogénico ya que la hiperglucemia crónica favorece la formación de productos avanzados de la glucosilación, la hiperactividad del complejo aldosa reductasa y proteína quinasa C, lo cual provoca disfunción endotelial y acelera el proceso aterosclerótico. ⁷⁹⁻⁸³

Otros estudios han tenido hallazgos similares al de la presente investigación. Tal es el caso del realizado por Boye KS y otros, ²⁹⁶ con 3 607pacientes con DM tipo 2 desde el 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2020. Los autores observaron que el mantenimiento de HbA1c < 7 % durante el período posterior a los 5 años, en comparación con el mantenimiento de HbA1c ≥ 7 %, se asoció con una probabilidad reducida de complicaciones de enfermedades cardiovasculares relacionadas con la

diabetes (OR = 0,76, IC del 95 % = 0,61-0,94), enfermedad metabólica (OR = 0,37, IC del 95 % = 0,22-0,600), neuropatía (OR = 0,62, IC del 95 % = 0,45-0,84), nefropatía (OR = 0,81, IC del 95 % 0,69-0,94), y enfermedad vascular periférica (OR = 0,52, IC del 95 % 0,33-0,83).

Coincidentemente, un metaanálisis ²⁹⁷ que evaluó 12 ensayos clínicos aleatorizados que reclutaron un total de 42 589 y 36 527 pacientes con DM tipo 2 en los brazos de terapia intensiva y estándar, respectivamente, comprobaron que la mejoría del control glucémico disminuyó significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (IM no fatal, ictus no fatal y mortalidad por enfermedad cardiovascular) con un OR = 0,89; IC del 95 % = 0,85-0,94.

En cambio, Tian J y otros ²⁹⁸ evaluaron 11 071 pacientes con DM tipo 2 en el ensayo Action in Diabetes and Vascular Disease, y no encontraron notables diferencias en el grupo de control intensivo y el control estándar en cuanto a eventos macrovasculares (HR = 0,95; IC del 95 % = 0,84–1,06; p = 0,28), ni en la mortalidad (HR = 0,93; IC del 95 % = 0,82–1,05; p = 0.15).

Los resultados del presente estudio confirman que el c-HDL tiene una influencia independiente en el desarrollo de CI en las personas con DM tipo 2. Tan válida es esta afirmación que tiene su explicación desde el punto de vista fisiopatológico ya que el c-HDL ejerce una serie de funciones antiaterogénicas como la mediación de la salida de colesterol de las células espumosas de los macrófagos, el transporte inverso del colesterol al hígado, la promoción de la integridad y función endoteliales, la estimulación

directa de la producción de óxido nítrico endotelial y la inhibición de la inflamación, de la oxidación de lípidos e inactivación de lípidos oxidados.^{299,300}

A lo referido anteriormente hay que añadir que tanto la DM tipo 2 como el tipo 1 reducen la capacidad del c-HDL para mediar la salida de colesterol de las células espumosas de los macrófagos.^{301,302} En este sentido, hay estudios que avalan que la función del c-HDL se ha asociado con una mejor predicción del riesgo de ECVA que los niveles de esta lipoproteína.^{303,304}

Un reciente metaanálisis,³⁰⁵ que incluyó a 18 estudios observacionales, comprobó que el grupo con CI tuvo una capacidad de salida del colesterol notablemente más baja en comparación con el grupo sin CI (OR = 0,48; IC del 95 % = 0,66 -0,30). Por su parte la población con alta capacidad de salida del colesterol, disminuyeron significativamente los riesgos de CI (OR= 0,52; IC del 95% = 0,37 a 0,71). Los autores concluyen que la disminución de la capacidad de la salida del colesterol está fuertemente asociada con el riesgo de CI, independientemente del nivel de c-HDL.

Cardner M y col³⁰⁶ evaluaron, de igual forma, las relaciones estructura-función del c-HDL en diabetes y enfermedad coronaria en 51 sujetos sanos y 98 pacientes con DM tipo 2. El modelado reveló que la cardiopatía coronaria y la DM tipo 2 están asociadas con diferentes cambios del c-HDL en la distribución del tamaño, proteína y la composición y función de los lípidos.

El presente estudio ha sumado evidencias a las ya existentes sobre la influencia independiente del tabaquismo en el desarrollo de la CI en las personas con DM tipo 2. Este resultado está en línea con la literatura revisada, en la cual se plantea que los

pacientes con DM tipo 2 fumadores tienen un incremento significativo del riesgo cardiovascular total, mortalidad cardiovascular, ECVI e IM comparado con los no fumadores. ^{18,19, 307,308}

El aumento del riesgo coronario en los pacientes con DM tipo 2 fumadores se explica, en parte, porque el tabaquismo se asocia a un mal control glucémico y a un perfil metabólico desfavorable, lo cual está avalado por varios estudios. ^{309,310} A lo expuesto ya hay que añadir los efectos adversos de esta adicción sobre el sistema vascular, explicados anteriormente. ²⁰⁰⁻²⁰³

Szwarcbard N y otros, ³¹¹ analizaron datos de 15 352 pacientes, incluido el 72,2 % con DM tipo 2, de la Auditoría Nacional de Diabetes de Australia de 2011-2017. Los autores comprobaron que los fumadores actuales y anteriores tenían niveles más altos de HbA1c y de triglicéridos, y más bajos de c-HDL que los que nunca habían fumado ($p < 0,0001$). Asimismo, los fumadores actuales y pasados tenían mayores probabilidades de IM, ECVI y EAP (todos los valores de $p \leq 0,001$), sin cambios significativos en el tiempo.

De igual modo, el estudio de cohorte realizado por Rawshani A y col, ³¹² que incluyó a 271 174 pacientes con DM tipo 2 y 1 355 870 controles del Registro Nacional Sueco de Diabetes, corroboró que el tabaquismo fue el predictor más fuerte de muerte cardiovascular; mientras que para el IM estuvo en el quinto puesto por detrás de la HbA1c, HTA, c-LDL y el sedentarismo.

El autor considera que los resultados de la presente Tesis ayudan a una mayor comprensión de los efectos dañinos del tabaquismo sobre la DM. De ahí, que pudieran

contribuir al abandono de este hábito y, con ello, disminuir el riesgo coronario en estos pacientes.

La albuminuria ha sido identificada como el marcador más sensible de la función renal anormal.³¹³ Los resultados del presente trabajo apuntan a que también es un predictor independiente de CI en las personas con DM tipo 2.

El vínculo entre microalbuminuria y CI puede estar en la disfunción endotelial.^{313,314} En la DM, la hiperglucemia crónica compromete la integridad de la barrera de filtración glomerular, la cual está compuesta de células endoteliales glomerulares en el lado de los vasos sanguíneos. De ahí que la microalbuminuria refleja un daño vascular extenso en todo el cuerpo y sea considerada un marcador de disfunción endotelial.³¹³⁻³¹⁵

En un estudio de cohorte con 4 328 pacientes con DM tipo 2 en 10 centros en Japón,³¹⁶ ocurrieron 605 eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) durante 7,0 años de seguimiento. Los autores comprobaron que la microalbuminuria aumentó el riesgo y las razones de riesgo ajustadas para estos tres eventos.

El ensayo clínico Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 diabetes Mellitus patients³¹⁷ demostró que por cada disminución del 30% en la excreción urinaria de albumina durante las primeras 12 semanas se relacionó de manera significativa con un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR = 0,96; IC 95 % = 0,93–0,99; p=0,012), muertes cardiovasculares, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HR = 0,94; IC 95 % = 0,91–0,98; p = 0,003) y resultados renales (CRI = 0,83; IC 95 % = 0,78–0,89; p = <0,001).

Varias organizaciones y paneles de expertos han recomendado que las medidas de circunferencia de la cintura se valoren junto con el IMC en las evaluaciones clínicas, porque la creciente evidencia respalda la adiposidad visceral como marcador de riesgo cardiovascular.^{318,319} Los resultados del presente estudio aumentan los argumentos sobre esta idea, pues la obesidad abdominal fue un predictor independiente de CI.

El papel patogénico de la obesidad abdominal está estrechamente relacionado con la resistencia insulínica, la cual es responsable de una mayor producción de insulina por el páncreas que, unido al aumento de la liberación de ácidos grasos libres y citocinas proinflamatorias por parte de los adipocitos viscerales producen dislipidemia proaterogénica, HTA, inflamación crónica y disfunción endotelial, todo lo cual precipita la aterosclerosis.^{320,321}

Al igual que la presente investigación, otros estudios han demostrado que la obesidad abdominal está asociada con un mayor riesgo de CI en pacientes con DM tipo 2. Así, Lotta LA y otros³²² en un metaanálisis que incluyó 452 302 participantes del Biobanco del Reino Unido, observaron que la obesidad abdominal (índice cintura-cadera) se asoció a un mayor riesgo de DM (OR = 1,57; IC del 95 % = 1,34-1,83; $p < ,001$ y enfermedad coronaria (OR = 1,60; IC 95 % = 1,39-1,84).

Shakiba M y otros,³²³ en un estudio con 15 792 participantes de 45 a 64 años que residen en 4 comunidades de Estados Unidos, observaron que la obesidad abdominal elevó extraordinariamente el riesgo de enfermedad coronaria, tanto la diagnosticada por circunferencia de la cintura (HR = 1,65; IC del 95 % = 1,35-1,92) como por la relación

cintura / cadera (HR = 1,38; IC del 95 % = 1,13-1,99). No sucedió así para la obesidad general (HR = 1,15; IC del 95 % = 0,83, 1,47).

La obesidad abdominal forma parte del síndrome metabólico y su presencia acrecienta el riesgo coronario, lo cual quedó demostrado por Gurka MJ y otros, ³²⁴ cuando analizaron los datos de los participantes (1 419 con diabetes y 7 241 sin ella) del estudio Atherosclerosis Risk in Communities. Estos autores observaron que, entre los participantes con diabetes, el aumento de la puntuación de gravedad del síndrome metabólico al inicio del estudio se relacionó con incidentes de cardiopatía coronaria, tanto la puntuación estándar de SM (HR = 1,29, IC del 95 % = 1,21, 1,39) como la puntuación sin glucosa (HR= 1,42; IC= 1,24; 1,62). Para ambos $p < 0,001$.

3.2.2 Construcción y validación del índice predictivo de cardiopatía isquémica

En las últimas décadas se han logrado grandes avances en el tratamiento de la DM y las metas de control se han hecho más estrictas. Sin embargo, las personas con esta enfermedad mantienen una morbilidad y una mortalidad por CI superior a la observada en la población general. ^{7,10,11,14,15}

En este contexto, los profesionales de la salud en Cuba ofrecen asistencia a los pacientes con DM sin herramientas que permitan identificar con precisión a aquellos con mayor riesgo de desarrollar la CI, y es precisamente en estos pacientes donde una intervención multifactorial intensiva puede mejorar el pronóstico.

Es por esta razón que la búsqueda de estrategias para predecir un evento cardiovascular con mayor exactitud, a partir de la evaluación de los factores de riesgo, en las personas con DM constituye hoy un reto para la comunidad científica.

En la actualidad existen varios instrumentos de predicción del riesgo de CI; sin embargo, hay evidencias^{27,28,31,32} de que la capacidad predictiva de los modelos desarrollados en población general es baja en personas con DM; del mismo modo que la de los modelos específicos para personas con DM cuando se usan en otras poblaciones distintas para las que se elaboraron. Estas consideraciones se tuvieron en cuenta para que el autor de la presente investigación realizara la misma.

Un índice de predicción de riesgo de CI ideal para personas con diabetes debería ser contemporáneo, específico de la enfermedad, basado en estudios poblacionales y desarrollados para cada población o en su defecto, validarlos externamente en la población en la que se pretende usar.

Estrechamente relacionado con estas consideraciones, el índice propuesto en el presente estudio es específico para el paciente con DM tipo 2 y está adaptado a las características de la población cubana. Asimismo, los puntos de corte de las variables biológicas utilizados en la construcción de este instrumento son específicos de la población seleccionada; a pesar del hecho de que la población del país comparta muchas similitudes étnicas, culturales, epidemiológicas, lo que hace posible la utilización de los instrumentos en el resto del territorio nacional.

Otro aspecto importante a señalar en la presente investigación es que se utilizó un número significativo de variables, sustentadas en los conocimientos fisiopatológicos actuales y en los factores de riesgo no tradicionales de CI. En ese sentido, el índice incluye algunas condiciones propias de la diabetes y consecuentes a la aterosclerosis,

con probada relación fisiopatológica con la CI, que por lo general no son tenidas en cuenta en los modelos de predicción cardiovascular actuales.

La relación entre las categorías del índice propuesto con el riesgo de CI demostró la validez de construcción de este instrumento. La mayor morbilidad estuvo representada en los sujetos clasificados con riesgo alto y muy alto, lo cual refleja que el índice clasifica con exactitud el riesgo de desarrollar la CI en pacientes con DM tipo 2. El autor de la presente investigación es del criterio de que estos aspectos están muy relacionados con el valor patogénico de los factores de riesgo identificados.

De igual forma, durante el proceso de construcción se comprobó que los valores promedios alcanzados por esta escala fueron significativamente superiores en los casos que en los controles, lo que indica que a mayor puntuación mayor riesgo de CI.

La evaluación del índice como instrumento para clasificar el riesgo, durante el proceso de construcción, confirma que tiene una buena capacidad para predecir la aparición de la CI en los pacientes con DM tipo 2. Este resultado se refleja en los valores elevados de sensibilidad, especificidad e índice de validez obtenidos por la escala.

Los valores predictivos positivo y negativo elevados alcanzados por el índice propuesto determinan su utilidad en el terreno clínico asistencial e indican que es seguro y útil en la práctica médica. Además, es evidente su eficiencia predictiva (razón de verosimilitud positiva).

En la práctica asistencial, este resultado garantiza que las medidas cardiovasculares preventivas se dirijan a los pacientes clasificados con mayor riesgo (elevada probabilidad de desarrollar CI). De este modo, el índice puede contribuir a disminuir la

aparición de esta enfermedad y está en línea con el cambio de paradigma en el tratamiento de la DM, que es prevenir la mortalidad cardiovascular y no limitarse a la normalización de la glucemia.

Los datos derivados de la valoración de los expertos avalan que la validez de presentación y contenido del índice propuesto es satisfactoria. En este resultado influyó que los componentes del índice están claramente definidos, la factibilidad de obtención de los datos y que el contenido es razonable y comprensible.

El UKPDS risk engine³³ fue el primer modelo predictivo de RCV específico para la DM tipo 2, y es uno de los más utilizados. En el presente estudio se evaluó la relación entre esta escala y el índice que se propone con el riesgo de desarrollar CI, y se comprobó una relación significativa entre las categorías de ambas escalas, lo que refleja la validez de criterio.

Otro hallazgo a resaltar en el presente trabajo es que el área bajo la curva COR del UKPDS risk engine³³ fue inferior a la del índice propuesto, lo que expresa el valor de los resultados de la presente investigación (mejor capacidad discriminativa). Estos resultados se explican, en parte, por el hecho de que el UKPDS Risk Engine³³ es un estudio de intervención terapéutica, por lo que los sujetos no son representativos de la población general; además, no incluyen entre sus variables a la albuminuria, la EAP, la HVI ni la obesidad abdominal, que poseen importante valor patogénico en el desarrollo de la CI aterosclerótica y por el contrario si fueron utilizados en la construcción del índice propuesto.

Resultados similares encontraron van Dieren S y otros,³²⁵ en un estudio de cohorte que incluyó a 1 622 pacientes con DM tipo 2 durante un seguimiento medio de 8 años. El UKPDS Risk Engine mostró una discriminación de moderada a mala, tanto para la CI como para la ECVA (estadística c de 0,66 para los riesgos de CI y ECVA a 5 años), así como una sobreestimación del riesgo (224 % y 112 %).

De igual forma, Yew SQ y otros³² evaluaron el rendimiento de las ecuaciones de Framingham y UKPDS Risk Engine para predecir el riesgo de ECVA a 10 años en 660 pacientes con DM tipo 2 en Malasia. Los autores comprobaron que la escala de Framingham tuvo una discriminación moderada (curva COR = 0,594; p = 0,001) y una pobre calibración ($HL\chi^2 = 7,142$; p = 0,029) para la ECVA. Por su parte UKPDS Risk Engine tuvo una discriminación moderada para CI (curva ROC = 0,599; p = 0,002) y una pobre calibración ($HL\chi^2 = 16,53$; p = 0,03).

Lo comentado antes, es reflejo del valor de los resultados de la presente investigación, al probar superioridad en la capacidad de predecir el riesgo de desarrollar la CI en pacientes con DM tipo 2.

Por otro lado, el valor alcanzado por el coeficiente alfa de Cronbach en la presente investigación avala que la consistencia interna de los ítems que forman el índice propuesto es adecuada y que evalúan realmente lo que pretende evaluarse con ellos. Asimismo, este proceso mostró que los ítems más relevantes fueron la EAP, la HTA, la HVI y el tiempo de diabetes, porque al ser eliminados ocasionarían menores valores del coeficiente alfa.

Los elementos de referencia estadísticos del índice propuesto, dado por su elevada capacidad de predicción y eficiencia pronóstica, además de su consistencia interna, demuestran su factibilidad y seguridad para su empleo en la práctica asistencial.

A lo anterior hay que añadir, que el índice propuesto incorpora variables que están disponibles en las consultas médicas del territorio nacional, lo que hace posible su aplicación en la asistencia de los pacientes con DM tipo 2. Además, es de rápida aplicabilidad, económico, proporciona categorías de riesgos con un rendimiento aceptable y puede tener un claro impacto en la toma de decisiones y en el resultado clínico final del paciente.

En la actualidad hay un cambio de paradigma en el tratamiento de la DM tipo 2, más allá del control de la glucemia, y es prevenir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. De hecho, el riesgo cardiovascular es hoy en día el objetivo del tratamiento y las acciones terapéuticas deben ir dirigidas a la persona, de ahí que utilizar el índice propuesto en todos los niveles de atención cumple un doble objetivo: personalizar el tratamiento y prevenir la CI.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La enfermedad arterial periférica, la hipertrofia ventricular izquierda, un tiempo de diabetes mayor de 10 años y la hipertensión arterial constituyen los factores con mayor influencia en el desarrollo de la cardiopatía isquémica en personas con diabetes mellitus tipo 2.
2. El índice creado y validado, a partir de los factores de riesgo más importantes, permite predecir, con una discriminación adecuada, el desarrollo de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

1. Considerar en el seguimiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en todos los niveles de atención, los factores de riesgo identificados para prevenir la aparición de la cardiopatía isquémica.
2. Incluir el índice como parte de la estratificación del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de modo que contribuya a dirigir intervenciones cardiovasculares preventivas en los pacientes con más alto riesgo de cardiopatía isquémica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Magliano DJ, Islam RM, Barr EL M, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2019;366:l5003. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5003>.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diab Res Clin Pract*. 2022;183:109119. DOI: [10.1016/j.diabres.2021.109119](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119).
3. Cuba. Dirección Nacional de Estadísticas (DNE). Anuario Estadístico de Salud 2020. Ciudad de La Habana: MINSAP-DNE; 2021. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>.
4. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. DOI: [10.7759/cureus.9349](https://doi.org/10.7759/cureus.9349).
5. Arrieta F, Pedro-Botet J, Iglesias P, Obaya JC, Montanez L, Maldonado GF, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2021). *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34(1):36-55. DOI: [10.1016/j.arteri.2021.05.002](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.05.002).
6. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000558](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558).

7. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2021;123:154838. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154838.
8. Jung CH, Mok JO. Recent Updates on Vascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(2):260-271. DOI: 10.3803/EnM.2020.35.2.260.
9. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(19):e779-e806. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000766.
10. Ruiz A, Arranz E, Morón I, Pascual V, Tamarit J, Trias F, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(S1):1-19. DOI: 10.1016/j.arteri.2018.06.006.
11. Dal E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):25-32. DOI: 10.1177/2047487319878371.
12. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6.

13. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(4):21. DOI: 10.1007/s11886-019-1107-y.
14. Ramírez CF, Betancur K, Castilla GA, Saldarriaga S, Aranzazu M, Ramírez DA, et al. Diabetes and cardiovascular disease, current aspects of its management: the cardiologist's vision. *Rev. ACE [Internet].* 2020 Sep. 18 [citado 2022 Jul. 15];7(2):110-5. Disponible en: <https://www.revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/610>.
15. Perry C, Winchester DE. Diabetes is still a CAD risk equivalent, now what? *J Nucl Cardiol.* 2021. DOI: 10.1007/s12350-021-02859-5.
16. Eckel RH, Bornfeldt KE, Goldberg IJ. Cardiovascular disease in diabetes, beyond glucose. *Cell Metabolism.* 2021;33(8):1519-1545. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.07.001.
17. Vesa CM, Popa L, Popa AR, Rus M, Zaha AA, Bungau S, et al. Current Data Regarding the Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk Factors. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(5):314. DOI: 10.3390/diagnostics10050314.
18. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
19. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44:S125-50. DOI:10.2337/dc21-S010.
20. Patel NJ, Baliga RR. Role of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus and in the Elderly. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(7):48. DOI: 10.1007/s11886-020-01296-z.

21. Hodkinson A, Tsimpida D, Kontopantelis E, Rutter MK, Mamas MA, Panagioti M. Comparative effectiveness of statins on non-high-density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e067731. DOI: 10.1136/bmj-2021-067731.
22. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83(1):356-62. DOI: 10.1161/01.cir.83.1.356.
23. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, de Backer G, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
24. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet [Internet]*. 2008 [citado 10 Feb 2022];371:92331. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2864150/>.
25. World Health Organization. (2008). Prevención de las enfermedades cardiovasculares: guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43847>.
26. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of

Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017;23:1-87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL

27. Sarre D, Cabrera R, Rodríguez F, Díaz E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med. interna Méx.* 2018;34(6):910-923. *Med. interna Méx.* DOI.org/10.24245/mim.v34i6.2136.

28. Damaskos C, Garmpis N, Kollia P, Mitsiopoulos G, Barlampa D, Drosos A, et al. Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes: An Update. *Curr Cardiol Rev.* 2020;16(4):266-274. DOI: 10.2174/1573403X15666191111123622.

29. Janjusevic M, Fluca AL, Gagno G, Pierri A, Laura Padoan L, Sorrentino A, et al. Old and Novel Therapeutic Approaches in the Management of Hyperglycemia, an Important Risk Factor for Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2336. DOI: 10.3390/ijms23042336.

30. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism.* 2021;119:154766. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154766.

31. van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, Peelen LM, Rutten GE, Woodward M, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart.* 2012;98(5):360-9. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300734.

32. Yew SQ, Chia YC, Theodorakis M. Assessing 10-Year cardiovascular disease risk in malaysians with type 2 diabetes mellitus: Framingham cardiovascular versus United Kingdom prospective diabetes study equations. *Asia Pacific Journal of Public Health.* 2019;31(7):622-632. DOI: 10.1177/1010539519873487.

33. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: A model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lon)*. 2001;101:671-9. <https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/ukpds56>.
34. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2011;18(3):393-98. DOI: 10.1177/1741826710394270.
35. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Nilsson PM, Gudbjornsdottir S. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care*. 2008;31(10):2038-2043. DOI: 10.2337/dc08-0662.
36. Elley CR, Robinson E, Kenealy T, Bramley D, Drury PL. Derivation and validation of a new cardiovascular risk score for people with type 2 diabetes: the New Zealand diabetes cohort study. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1347-1352. DOI: 10.2337/dc09-1444.
37. Davis WA, Knuiman MW, Davis TM. An Australian cardiovascular risk equation for type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Intern Med J*. 2010; 40(4):286-92. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2009.01958.x.
38. Chowdhury MZI, Yeasmin F, Rabi DM, Ronksley P, Turin T. Predicting the risk of stroke among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of C-statistics. *BMJ Open*. 2019;9(8):e025579. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025579>.

39. Van der Leeuw J, Van DS, Beulens JW, Boeing H, Spijkerman AM, Van der Graaf Y, et al. The validation of cardiovascular risk scores for patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2015;101:222-9. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306068>.
40. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45 (Supplement_1): S17–S38. DOI. 10.2337/dc22-S002.
41. Hsia DS, Rasouli N, Pittas AG, W Lary C, Peters A, Lewis M, et al. Implications of the hemoglobin glycation index on the diagnosis of prediabetes and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):1-9. DOI: 10.1210/clinem/dgaa029.
42. Khan RMM, Chua ZJY, Tan J, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina*. 2019; 55(9): 546. DOI: 10.3390/medicina55090546.
43. Galicia U, Benito A, Jebari S, Larrea A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17):6275. DOI: 10.3390/ijms21176275.
44. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*. 2019; 576(7785): 51-60. DOI: 10.1038/s41586-019-1797-8.
45. Yan Z, Sylvia HL, Frank BH. Global etiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.
46. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pirtaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis

of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(10):1601-1608. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.05.032.

47. Huang HK, Yeh JI. Comparison of mortality and cardiovascular event risk associated with various insulin secretagogues: a nationwide real-world analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;152:103-110. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.04.032.

48. Top WMC, Kooy A, Stehouwer CDA. Metformin: A Narrative Review of Its Potential Benefits for Cardiovascular Disease, Cancer and Dementia. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(3):312. DOI: 10.3390/ph15030312.

49. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):1-16. DOI: 10.1186/s12933-019-0900-7.

50. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E, Delle Monache L, et al. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(3):699-704. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.11.031.

51. Mannucci E, Targher G, Nreu B, Pintaudi B, Candido R, Giaccari A, et al. Effects of insulin on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(6):1353-1360. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.03.007.

52. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, Yoneoka D, Nishikawa Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-

analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Oct 25;10(10):CD013650. DOI: 10.1002/14651858.CD013650.pub2 .

53. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA. 2019;321:69-79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.

54. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(9):691-704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.

55. Memon RA, Akbariromani H, Vohra RR, Kundi H, Saleem RF, Ghaffari MA, et al. Comparison of Cardiovascular Outcomes Between Dapagliflozin and Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. Cureus. 2022;14(7):e27277. DOI: 10.7759/cureus.27277 .

56. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, et al. Harmony outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10157):1519-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X

57. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double blind,

randomised place- bocontrolled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

58. Sardu C, De Lucia C, Wallner M, Santulli G. Diabetes Mellitus and Its Cardiovascular Complications: New Insights into an Old Disease. *J Diabetes Res*. 2019;2019:1905194. DOI: 10.1155/2019/1905194.

59. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):25-32. DOI: 10.1177/2047487319878371.

60. Souweine JS, Corbel A, Rigother C, Roque CD, Hadjadj S, Cristol JP, et al. Interest of albuminuria in nephrology, diabetology and as a marker of cardiovascular risk. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019;77(1):26-35. DOI: 10.1684/abc.2018.1402.

61. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-418. DOI: 10.2337/dc16-2641.

62. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1

63. Oh J. Clinical spectrum and diagnosis of diabetic neuropathies. *Korean J Intern Med*. 2020;35(5):1059-1069. DOI: 10.3904/kjim.2020.202.

64. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. *Am J Med*. 2019;132(10):1133-1141. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.043.

65. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, Kolawole BA, Akintomide AO. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabetes*. 2021;12(6):827-838. DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.827.
66. Lizano M, Mc Donald C, Tully S. Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemia cerebral. *Rev méd sinerg*. 2020;5(8):e555. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i8.555>.
67. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7609. DOI: 10.3390/ijms21207609.
68. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios crónicos. Guía ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos. *Rev Esp Cardiol*. [Internet]. 2020 [citado 15/2/2022]; 73(6): 495.e1–495.e61. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893220301007>.
69. Jensen RV, Hjortbak MV, Bøtker HE. Ischemic Heart Disease: An Update. *Semin Nucl Med*. 2020;50(3):195-207. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2020.02.007.
70. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Chaitman B, Bax J, Morrow DA, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. [Internet]. 2019 [citado 15/2/2022]; 72(1): 72.e1-72.e27. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893218306365>.
71. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo L, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: from plaque activation to microvascular dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21): 8118. DOI: 10.3390/ijms21218118.

72. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Rekondo J, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3346. DOI: 10.3390/ijms23063346.
- 73 Chauhan A, Sandal R, Jandial A, Mishra K. Diabetes mellitus, Monckeberg's sclerosis and cardiovascular disease. *BMJ.* 2022;15(2):e245778. DOI: 10.1136/bcr-2021-245778.
74. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021;73(3):924-967. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000096.
75. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Biomedicines.* 2020; 8(7):182. DOI: 10.3390/biomedicines8070182.
76. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1835. DOI: 10.3390/ijms21051835.
77. Ciechanowska A, Gora IM, Sabalinska S, Ladyzynski P. The Effect of High and Variable Glucose on the Viability of Endothelial Cells Co-Cultured with Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12): 6704. DOI: 10.3390/ijms23126704.
78. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1-17. DOI: 10.1186/s12933-018-0763-3.

79. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretsky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med*. 2018;24(1):59. DOI: 10.1186/s10020-018-0060-3.
80. Kosmopoulos M, Drekolias D, Zavras PD, Piperi C, Papavassiliou AG. Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(3):611-619. DOI: 10.1016/j.bbadis. 2019. 01. 006.
81. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1447-1467. DOI: 10.1210/er.2018-00141.
82. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, Sowers JR. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021;119:154766. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154766.
83. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):50-59. DOI: 10.15420/ecr.2018.33.1.
84. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1835. DOI: 10.3390/ijms21051835.

85. Huang Y, Yue L, Qiu J, Gao M, Liu S, Wang J. Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperactivation in Diabetic Complications Induced by Glycemic Variability. *Horm Metab Res.* 2022;54(07):419-428. DOI: 10.1055/a-1880-0978.
86. Sagar RC, Ajjan RA, Naseem KM. Non-Traditional Pathways for Platelet Pathophysiology in Diabetes: Implications for Future Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4973. DOI: 10.3390/ijms23094973.
87. Valente T, Arbex AK. Glycemic variability, oxidative stress, and impact on complications related to type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2021;17(7):1-11. DOI: 10.2174/1573399816666200716201550.
88. Iacobini C, Vitale M, Pesce C, Pugliese G, Menini S. Diabetic complications and oxidative stress: A 20-year voyage back in time and back to the future. *Antioxidants.* 2021;10(5):727. <https://doi.org/10.3390/antiox10050727>.
89. Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, Sidhu IS, Navik U, Khullar N, et al. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radic Biol Med.* 2022;184:114-134. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019.
90. Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1177:1-36. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9_1.
91. Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Torres Lana A, Cabezas Peña C, Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del fumador. Documento de consenso [Recommendations on

the diagnostic and therapeutic approach to smokers. Consensus document]. *Aten Primaria*. 2002;30(5):310-7. DOI: 10.1016/s0212-6567(02)79033-1.

92. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. DOI: 10.1001/jama.2013.284427.

93. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273-1284. DOI: 10.2337/dci17-0026.

94. Pérez MD, León JL, Dueñas A, Alfonzo JP, Navarro DA, de la Noval R, et al. Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Cubana Med [Internet]*. 2017 Dic [citado 15/2/2022]; 56(4): 242-321. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v56n4/med01417.pdf>.

95. Primer consenso cubano de dislipoproteinemias: Guía para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Endocrinol*. 2006;17(4):1-31.

96. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al. Dislipidemia aterogénica 2019. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénicas de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(3):120-125. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.11.004>.

97. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism*. 2019;92:61-70. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.12.006.

98. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.
99. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2018;131:684–692.e12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002.
100. Surma S, Banach M. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases-Review of the Literature and Clinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):193. DOI: 10.3390/ijms23010193.
101. Tian R, Tian M, Wang L, Qian H, Zhang S, Pang H, et al. C-reactive protein for predicting cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetic patients: A meta-analysis. *Cytokine*. 2019;117:59-64. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.005.
102. Yang X, Zhang D, Zhao Y, Liu D, Li Q, Guo C, et al. Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies. *J Hum Hypertens*. 2021;35(12):1149-1158. DOI: 10.1038/s41371-021-00546-z.
103. Smith AD, Refsum H. Homocysteine from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med*. 2021;290(4):826-854. DOI: 10.1111/joim.13279.
104. Elias MF. Reclaiming the importance of homocysteine as a marker of cardiovascular and neurologic disease. *J Intern Med*. 2021 Nov;290(5):1098-1099. DOI: 10.1111/joim.13305.
105. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2021;67(1):154-166. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa247.

106. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem*. 2021;67(1):143-153. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa252.
107. Whayne TF. Non-Traditional Cardiovascular Risk Markers in the Era of Established Major Risk Factors and Multiple Guidelines. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(3):270-277. DOI: 10.2174/1570161116666180123112956.
108. Bhalerao A, Sivandzade F, Archie SR, Cucullo L. Public Health Policies on E-Cigarettes. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:111. <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-019-1204-y>.
109. Casado R. Aspirin and diabetes mellitus in primary prevention: the Endless Conundrum. *Ann Transl Med*. 2018;6(11):218. DOI: 10.21037/atm.2018.03.26.
110. Ragusa R, Basta G, Neglia D, De Caterina R, Del Turco S, Caselli C. PCSK9 and atherosclerosis: Looking beyond LDL regulation. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(4):e13459. DOI: 10.1111/eci.13459.
111. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2011; 18(3):393-98. DOI: 10.1177/1741826710394270
112. Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet Med*. 2005;22(5):554-62. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01494.x.
113. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, Heller S, Hamet P, Marre M, et al. The Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk equations do not

reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. *Diabetologia*. 2010;53(5):821-31. DOI: 10.1007/s00125-010-1681-4.

114. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30 (5):1292–93.

115. Davis WA, Colagiuri S, Davis TM. Comparison of the Framingham and United Kingdom Prospective Diabetes Study cardiovascular risk equations in Australian patients with type 2 diabetes from the Fremantle Diabetes Study. *Med J Aust*. 2009;190(4):180-4. doi: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02684.x.

116. Zhang XL, Wan G, Yuan MX, Yang GR, Fu HJ, Zhu LX, et al. Improved framingham risk scores of patients with type 2 diabetes mellitus in the Beijing community: a 10-year prospective study of the effects of multifactorial interventions on cardiovascular risk factors (the Beijing Communities Diabetes Study 22). *Diabetes Ther*. 2020;11(4):885-903. DOI: 10.1007/s13300-020-00782-5.

117. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant P J, Anker S D, Berne C, Cosentino, F, Xuereb RG, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-3087. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs108.

118. Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher K, Blumenthal R, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73 (24): 3168–3209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
119. Chowdhury MZI, Yeasmin F, Rabi DM, Ronksley PE, Turin TC. Prognostic tools for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of C-statistics. *J Diabetes Complications.* 2019;33(1):98-111. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.10.010.
120. Koo BK, Oh S, Kim YJ, Moon MK. Prediction of Coronary Heart Disease Risk in Korean Patients with Diabetes Mellitus. *J Lipid Atheroscler.* 2018;7(2):110-121. <https://doi.org/10.12997/jla.2018.7.2.110>.
121. Waterbury TM, Tarantini G, Vogel B, Mehran R, Gersh BJ, Gulati R. Non-atherosclerotic causes of acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(4):229-241. DOI: 10.1038/s41569-019-0273-3.
122. Śliwińska M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(4):265-276. DOI: 10.1177/1479164117701876.
123. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95. DOI: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
124. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes.* 2015;6(7):961-9. DOI: 10.4239/wjd.v6.i7.961.

125. Aboyans V, Björck M, Brodmann M, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, et al; ESC Scientific Document Group. Questions and answers on diagnosis and management of patients with Peripheral Arterial Diseases: a companion document of the 2017 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J.2018; 39: e35-e41. DOI: 10.1161/01.ATV.0000168911.78624.b7
126. Díez E, del Brutto O, Alvarez J, Muñoz M, Abiusi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. Rev Neurol. 2001;33(5):455-64. <https://doi.org/10.33588/rn.3305.2001246>.
127. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110(9):1677-82. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
128. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care. 2014;37(10):2864-83. DOI: 10.2337/dc14-1296.
129. Comité de expertos de la OMS. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. OMS. [Internet]. 1995 [citado 15/2/2022]. Disponible en:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO_TRS_854_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

130. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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. [Internet]. 2001 [citado 15/2/2022]; 285(19): 2486-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11368702/>.

131. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation [Internet].1977 [citado 13 Ene 2022]; 55:613-8. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/55/4/613.long>.

132. Mazumdar M, Glassman JR. Categorizing a prognostic variable: review of methods, code for easy implementation and applications to decision-making about cancer treatments. Stat Med. 2000;19(1):113-32. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(20000115)19:1<113::aid-sim245>3.0.co;2-o.

133. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chem. 1974;20(4):470-5. [https:// doi.org/ 10.1093/clinchem/20.4.470](https://doi.org/10.1093/clinchem/20.4.470) .

134. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem. 1973;19(5):476-82. [https:// doi.org/ 10.1093/clinchem/19.5.476](https://doi.org/10.1093/clinchem/19.5.476).

135. Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S, Colwell JA. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. Clin Chem. 1977;23(5):882-4. DOI: 10.1093/CLINCHEM/23.5.882.

136. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem. 2011;57(2):205-14. DOI: 10.1373/clinchem.2010.148841.
137. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43(2):487-493. DOI: 10.2337/dci19-0066.
138. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S125-S143. DOI: 10.2337/dc22-S009.
139. Álvarez-Aliaga A, Maceo-Gómez L. Índices de predicción, algunos aspectos metodológicos para su construcción y validación. MULTIMED [revista en Internet]. 2014 [citado 21 Sep 2022]; 18 (2): [aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/45>.
140. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

141. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575-584. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
142. Touyz RM, Rios FJ, Alves R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):659-670. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.081.
143. Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications. *Hypertens Res.* 2018;41(3):147-156. DOI: 10.1038/s41440-017-0008-y.
144. Yildiz M, Esenboğa K, Oktay AA. Hypertension and diabetes mellitus: highlights of a complex relationship. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35(4):397-404. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000748.
145. López Báster Jackeline, Diéguez Martínez Mariela, Rodríguez Hernández Raisa, Miguel-Soca Pedro Enrique. Caracterización clínico epidemiológica de la hipertensión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2017 Mar [citado 2022 Ago 14]; 33(1): 3-19. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252017000100002&lng=es.
146. Valdés Ramos Eduardo R, Valdés Bencosme Eduardo R, Valdés Bencosme Niurka N. Factores de riesgo asociados a las complicaciones cardiovasculares en mujeres de edad mediana con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol.* [Internet]. 2020 Ago [citado 15/2/2022]; 31(2): e229. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532020000200006.
147. Valdés-Ramos E, Bencosme-Rodríguez N, Morales-Villavicencio B. Frecuencia y factores relacionados con la aparición de cardiopatía isquémica en diabéticos tipo 2.

MULTIMED [revista en Internet]. 2017 [citado 10 Ene 2022]; 19 (3) Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/352>.

148. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.

149. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Effect of intensive blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus over 9 years of follow-up: A subgroup analysis of high-risk ACCORDION trial participants. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun;20(6):1499-1502. DOI: 10.1111/dom.13248 .

150. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors For Coronary Artery Disease. [citado 2022 Jun 5]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan-. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/>.

151. Mühlenbruch K, Menzel J, Dörr M, Ittermann T, Meisinger C, Peters A, et al. Association of familial history of diabetes or myocardial infarction and stroke with risk of cardiovascular diseases in four German cohorts. *Sci Rep*. 2020;10(1):15373. DOI: 10.1038/s41598-020-72361-4.

152. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease. *Cell*. 2019;177(1):132-145. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.015.

153. McPherson R. 2018 George Lyman Duff Memorial Lecture: Genetics and Genomics of Coronary Artery Disease: A Decade of Progress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(10):1925-1937. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.311392.

154. Hartiala JA, Hilser JR, Biswas S, Lusis AJ, Allayee H. Gene-Environment Interactions for Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(12):75. DOI: 10.1007/s11883-021-00974-9.
155. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, Shea S, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(9):1213-1223. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.01.014.
156. Moonesinghe R, Yang Q, Zhang Z, Khoury MJ. Prevalence and cardiovascular health impact of family history of premature heart disease in the united states: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2014. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14), e012364. DOI: 10.1161/JAHA.119.012364.
157. Núñez JM, Pedro J. Atherogenic dyslipemia: the other pandemic, associated with diabetes. *Dislipemia aterogénica: la otra pandemia, asociada a la diabetes.* *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(1):30-32. DOI: 10.1016/j.arteri.2020.12.001.
158. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(9):771-782. DOI: 10.5551/jat.RV17023.
159. Lechner K, McKenzie AL, Kränkel N, Von Schacky C, Worm N, Nixdorff U, et al. High-Risk Atherosclerosis and Metabolic Phenotype: The Roles of Ectopic Adiposity, Atherogenic Dyslipidemia, and Inflammation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;18(4):176-185. DOI: 10.1089/met.2019.0115.
160. Pedro-Botet J, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Hernández A, et al. Triglycerides, HDL cholesterol and atherogenic dyslipidaemia in the 2019 European

guidelines for the management of dyslipidaemias. Clin Investig Arterioscler. 2020;32(5):209-218. DOI: 10.1016/j.arteri.2019.12.003.

161. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J. 2020;41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.

162. Summerhill VI, Grechko AV, Yet SF, Sobenin IA, Orekhov AN. The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2019;20(14):3561. DOI: 10.3390/ijms20143561.

163. Viktorinova A, Malickova D, Svitekova K, Choudhury S, Krizko M. Low-density lipoprotein cholesterol-to-apolipoprotein B ratio as a potential indicator of LDL particle size and plasma atherogenicity in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2021; 176:108858. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108858.

164. Rabizadeh S, Rajab A, Mechanick J I, Moosaie F, Rahimi Y, Nakhjavani, et al. LDL/apo B ratio predict coronary heart disease in Type 2 diabetes independent of ASCVD risk score: A case-cohort study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(5):1477-1485. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.01.013.

165. Hedayatnia M, Asadi Z, Zare R, Yaghooti M, Ghazizadeh H, Ghaffarian R, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. Lipids Health Dis. 2020;19(1):42. DOI: 10.1186/s12944-020-01204-y.

166. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna G L, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention

of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):36-49. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2.

167. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC , Corbalán R , Spinar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.

168. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):618-628. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5.

169. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem.* 2021;67(1):143-153. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa252.

170. Bonilha I, Zimetti F, Zanotti I, Papotti B, Sposito AC. Dysfunctional High-Density Lipoproteins in Type 2 Diabetes Mellitus: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Clin Med.* 2021;10(11):2233. DOI: 10.3390/jcm10112233.

171. Bonizzi A, Piuri G, Corsi F, Cazzola R, Mazzucchelli S. HDL Dysfunctionality: Clinical Relevance of Quality Rather Than Quantity. *Biomedicines.* 2021;9(7):729. DOI: 10.3390/biomedicines9070729.

172. Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Mol Cell Biochem.* 2018;440(1):167-187. DOI: 10.1007/s11010-017-3165-z.
173. Lee S, Zhou J, Guo CL, Wong WT, Liu T, Wong ICK, et al. Predictive scores for identifying patients with type 2 diabetes mellitus at risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(3):e00240. DOI: 10.1002/edm2.240.
174. Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, D'Agostino RB, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J.* 2014;168(6):878-83.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.08.007.
175. Riaz H, Khan SU, Rahman H, Shah NP, Kaluski E, Lincoff AM, et al. Effects of high-density lipoprotein targeting treatments on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(5):533-543. DOI: 10.1177/2047487318816495.
176. Landmesser U, Hazen S. HDL-cholesterol, genetics, and coronary artery disease: the myth of the 'good cholesterol'? *Eur Heart J.* 2018;39(23):2179-2182. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy299.
177. Zanoni P, von Eckardstein A. Inborn errors of apolipoprotein A-I metabolism: implications for disease, research and development. *Curr Opin Lipidol.* 2020;31(2):62-70. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000667.

178. Huang J, Wang D, Huang LH, Huang H. Roles of Reconstituted High-Density Lipoprotein Nanoparticles in Cardiovascular Disease: A New Paradigm for Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):739. DOI: 10.3390/ijms21030739.
179. He H, Hong K, Liu L, Schwendeman A. Artificial high-density lipoprotein-mimicking nanotherapeutics for the treatment of cardiovascular diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2021;13(6):e1737. DOI: 10.1002/wnan.1737 .
180. Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, Garg J, Virmani D, Sharma T, et al. Role of Niacin in Current Clinical Practice: A Systematic Review. *Am J Med.* 2017;130(2):173-187. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.07.038.
181. Adeva MM, Martínez J, González M, Fernández C, Castro- E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1449-1455. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.02.023.
182. Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2021;50:101238. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101238.
183. Alves M, Li Y, Acuña M, Ivanova AA, Corey KE, Ortlund EA, et al. Thioesterase Superfamily Member 2 Promotes Hepatic VLDL Secretion by Channeling Fatty Acids Into Triglyceride Biosynthesis. *Hepatology.* 2019;70(2):496-510. DOI: 10.1002/hep.30411.
184. Nordestgaard LT, Christoffersen M, Afzal S, Nordestgaard BG, Tybjaerg A, Frikke R. Triglycerides as a Shared Risk Factor between Dementia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Study of 125 727 Individuals. *Clin Chem.* 2021;67(1):245-255. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa269.

185. Farnier M, Zeller M, Masson D, Cottin Y. Triglycerides and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: An update. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021 Feb;114(2):132-139. DOI: 10.1016/j.acvd.2020.11.006.
186. Generoso G, Janovsky CCPS, Bittencourt MS. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the development and progression of atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(2):109-116. DOI: 10.1097/MED.0000000000000468.
187. Galimberti F, Catapano AL, Cupido AJ, Katzmann JL, Ference BA. Association between apolipoprotein B and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2020;27(12):1255-1268. DOI: 10.1177/2047487319871733 .
188. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1439-1450. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.027.
189. Sarduy-Rodríguez A, Valdés-Ramos E, Cruz-Manzano E, Milanés-Ojea M, Mompié-Gómez G. Parámetros clínicos, bioquímicos y metabólicos predictores de complicaciones vasculares en diabéticos tipo 2. *MULTIMED [revista en Internet].* 2020 [citado 20 Ago 2022]; Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1854>.
190. Saeed A, Feofanova EV, Yu B, Sun W, Virani SS, Nambi V, et al. Remnant-Like Particle Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Triglycerides, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):156-169. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.050.

191. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812792>.
192. Nelson AJ, Navar AM, Mulder H, Wojdyla D, Philip S, Granowitz C, et al. Association Between Triglycerides and Residual Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease (From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes [BARI 2D] Trial). *Am J Cardiol*. 2020;132:36-43. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.07.005.
193. Gowda YS, Rani AN, Rajeshwari A, Somashekar GN, Nusrath A. Atherogenic predictor indices: role in assessment of cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *J Biotechnol Biochem*. 2019;5:36-41. DOI: 10.9790/264X-0504023641.
194. Calling S, Johansson SE, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. The ratio of total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction in Women's health in the Lund area (WHILA): a 17-year follow-up cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):239. DOI: 10.1186/s12872-019-1228-7.
195. Patani S, Nayak M, Sharma R. Ischemic heart disease: role of total cholesterol: HDLC ratio as an important indicator compared to LDL-C. *Int J Biochem Biotechnol*. 2018;14(1):13-17. Disponible en: <http://www.ripublication.com>
196. Calling S, Johansson SE, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. Total cholesterol/HDL-C ratio versus non-HDL-C as predictors for ischemic heart disease: a 17-year follow-up study of women in southern Sweden. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):163. DOI: 10.1186/s12872-021-01971-1.

197. Quispe R, Elshazly MB, Zhao D, Toth PP, Puri R, Virani SS, et al. Total cholesterol/HDL-cholesterol ratio discordance with LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in primary prevention: The ARIC study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(15):1597-1605. DOI: 10.1177/2047487319862401.
198. Yılmaz M, Kayanççek H. A New Inflammatory Marker: Elevated Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Associated with Smoking. *J Clin Med.* 2018;7(4):76. DOI: 10.3390/jcm7040076.
199. Dikalov S, Itani H, Richmond B, Vergeade A, Rahman SMJ, Boutaud O, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(3):H639-H646. DOI: 10.1152/ajpheart.00595.2018.
200. Golbidi S, Edvinsson L, Laher I. Smoking and Endothelial Dysfunction. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(1):1-11. DOI: 10.2174/1573403X14666180913120015.
201. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation.* 2015;132(19):1795-804. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926.
202. Tang R, Yang S, Liu W, Yang B, Wang S, Zhengguo Z, et al. Smoking Is a Risk Factor of Coronary Heart Disease through HDL-C in Chinese T2DM Patients: A Mediation Analysis. *J Healthc Eng.* 2020;2020:8876812. DOI: 10.1155/2020/8876812.

203. Yang Y, Peng N, Chen G, Wan Q, Yan L, Wang G, et al. Interaction between smoking and diabetes in relation to subsequent risk of cardiovascular events. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):14. DOI: 10.1186/s12933-022-01447-2.
204. Jiang Y, Yabluchanskiy A, Deng J, Amil FA, Po SS, Dasari TW. The role of age-associated autonomic dysfunction in inflammation and endothelial dysfunction. *Geroscience*. 2022. DOI: 10.1007/s11357-022-00616-1.
205. Keir DA, Badrov MB, Tomlinson G, Notarius CF, Kimmerly DS, Millar PJ, et al. Influence of sex and age on muscle sympathetic nerve activity of healthy normotensive adults. *Hypertension*. 2020;76(3):997-1005. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15208.
206. Curtis AB, Karki R, Hattoum A, Sharma UC. Arrhythmias in Patients $\geq$ 80 Years of Age: Pathophysiology, Management, and Outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71(18):2041-2057. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.019.
207. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3085756. DOI: 10.1155/2019/3085756.
208. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu S I, Vanthenapalli S, Rodgers L E, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):19. DOI: 10.3390/jcdd6020019.
209. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-

2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.

210. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. 2006;368(9529):29-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68967-8.

211. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.

212. Gheisari F, Emami M, Raeisi H, Samipour S, Nematollahi P. The Role of Gender in the Importance of Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:6527820. DOI:10.1155/2020/6527820.

213. Haider A, Bengs S, Luu J, Osto E, Siller-Matula JM, Muka T, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2020;41(13):1328-1336. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz898.

214. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SJ, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(2):e004437. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.

215. Gnatiuc L, Herrington W, Halsey J, Emberson J, Woodward M, Lewington S, et al. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative

meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:538–46. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30079-2.

216. Madonna R, Balistreri CR, De Rosa S, Muscoli S, Selvaggio S, Selvaggio G, et al. Impact of Sex Differences and Diabetes on Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease. *J Clin Med.* 2019;8(1):98. DOI: 10.3390/jcm8010098.

217. de Ritter R, Sep SJS, van der Kallen CJH, Schram MT, Koster A, Kroon AA, et al. Adverse differences in cardiometabolic risk factor levels between individuals with pre-diabetes and normal glucose metabolism are more pronounced in women than in men: the Maastricht Study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000787. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000787.

218. de Jong M, Oskam MJ, Sep SJ, Ozcan B, Rutters F, Sijbrands EJ, et al. Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort. *BMJ Open Diabetes Research and Care.* 2020;8(1):e001365. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001365.

219. de Jong M, Vos RC, de Ritter R, van der Kallen CJ, Sep SJ, Woodward M, et al. Sex differences in cardiovascular risk management for people with diabetes in primary care: a cross-sectional study. *BJGP Open.* 2019;3(2):bjgpopen19X101645. DOI: 10.3399/bjgpopen19X101645.

220. Aryan L, Younessi D, Zargari M, Banerjee S, Agopian J, Rahman S, et al. The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4314. DOI: 10.3390/ijms21124314.

221. Lagranha CJ, Silva TLA, Silva SCA, Braz GRF, da Silva AI, Fernandes MP, et al. Protective effects of estrogen against cardiovascular disease mediated via oxidative stress in the brain. *Life Sci.* 2018;192:190-198. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.11.043.
222. Christ JP, Gunning MN, Palla G, Eijkemans MJ, Lambalk CB, Laven JS, et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertility and sterility.* 2018;109(4):594-600. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.035.
223. Valdés-Ramos E, Álvarez-Aliaga A, Valdés-Bencosme E, Valdés-Bencosme N. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica según el sexo en personas de edad mediana con diabetes mellitus. *Revista Cubana de Endocrinología [Internet].* 2021 [citado 9 Agos 2022]; 32 (2) Disponible en: <http://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/303>.
224. de Jong M, Woodward M, Peters SAE. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank. *Diabetes Care.* 2020 Sep;43(9):2050-2059. DOI: 10.2337/dc19-2363.
225. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants *BMJ.* 2018; 363 :4247 DOI:10.1136/bmj.k4247.
226. Lee YH, Chang YH, Ku LE, Wu JS, Isfandiari MA, Chou LP, et al. Associations of Physician Characteristics with Sex Difference in Ischemic Heart Disease Incidence among Patients Living with Type 2 Diabetes in Taiwan. *Healthcare (Basel).* 2021;9(4):440. DOI: 10.3390/healthcare9040440.
227. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism.* 2019;92:98-107. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.011.

228. Dived AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY. Association between obesity and cardiovascular outcomes: updated evidence from meta-analysis studies. *Current cardiology reports*. 2020;22(4):25. DOI: 10.1007/s11886-020-1273-y.
229. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, Sweeting M, Boer J, Johnson L, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(5):397-406. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx448.
230. Riaz H, Khan M S, Siddiqi T J, Usman M S, Shah N, Goyal A, et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e183788. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3788.
231. Kelley GA, Kelley KS, Stauffer BL. Obesity and cardiovascular outcomes: another look at a meta-analysis of Mendelian randomization studies. *J Investig Med*. 2020;68(2):357-363. DOI: 10.1136/jim-2019-001069.
232. Yeh TL, Chen HH, Tsai SY, Lin CY, Liu SJ, Chien KL. The Relationship between Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(8):1228. DOI:10.3390/jcm8081228.
233. Kim K, Park SM. Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2018;8(1):2703. DOI: 10.1038/s41598-018-21168-5.
234. Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61:103–113. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.06.004.

235. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation*. 2018; 137:1391–1406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
236. Choi D, Choi S, Son JS, Oh SW, Park SM. Impact of Discrepancies in General and Abdominal Obesity on Major Adverse Cardiac Events. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(18):e013471. DOI: 10.1161/JAHA.119.013471.
237. Kabootari M, Asgari S, Mansournia MA, Khalili D, Valizadeh M, Azizi F, et al. Different Weight Histories and Risk of Incident Coronary Heart Disease and Stroke: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e006924. DOI: 10.1161/JAHA.117.006924.
238. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network metanalysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(7):1985-1992. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.02.030.
239. Liu Y, Ye W, Chen Q, Zhang Y, Kuo CH, Korivi M. Resistance Exercise Intensity is Correlated with Attenuation of HbA1c and Insulin in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(1):140. DOI: 10.3390/ijerph16010140.
240. Wu N, Bredin SSD, Jamnik VK, Koehle MS, Guan Y, Shellington EM, et al. Association between physical activity level and cardiovascular risk factors in adolescents living with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):62. DOI: 10.1186/s12933-021-01255-0.

241. American Diabetes Association. 5. Intervenciones sobre los hábitos de vida: Estándares para la Atención Médica de la Diabetes–2019. Diabetes Care, edición en español. 2019;42(Suppl. 1):S46-S59. <https://doi.org/10.2337/dc19-S005>.
242. Qiu S, Cai X, Yin H, Sun Z, Zügel M, Steinacker JM, Schumann U. Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):64. DOI: 10.1186/s12933-018-0711-2.
243. Pan B, Ge L, Xun YQ, Chen YJ, Gao CY, Han X, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Int J Behav Nutr Phys Act. 2018;15(1):72. DOI: 10.1186/s12966-018-0703-3.
244. Katsiki N, Dimitriadis GD, Mikhailidis DP. Serum Uric Acid and Diabetes: From Pathophysiology to Cardiovascular Disease. Curr Pharm Des. 2021;27(16):1941-1951. DOI: 10.2174/1381612827666210104124320.
245. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: from molecular background to clinical perspectives. Atherosclerosis 2018;278:226–31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007
246. Lou Y, Qin P, Wang C, Ma J, Peng X, Xu S, et al. Sex-specific association of serum uric acid level and change in hyperuricemia status with risk of type 2 diabetes mellitus: a large cohort study in China. Journal of Diabetes Research. 2020;2020:9637365. DOI: 10.1155/2020/9637365.
247. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. J Cardiol. 2021;78(1):51-57. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.12.013.

248. Demiray A, Afsar B, Covic A, Kuwabara M, Ferro C J, Lanaspa M A, et al. The role of uric acid in the acute myocardial infarction: a narrative review. *Angiology*. 2022;73(1):9-17. DOI: 10.1177/00033197211012546.
249. Zalawadiya S K, Veeranna V, Mallikethi-Reddy S, Bavishi C, Lunagaria A, Kottam A, et al. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22(4):513-8. DOI: 10.1177/2047487313519346.
250. Tian X, Zuo Y, Chen S, Wang A, Li H, He Y, et al. Associations between changes in serum uric acid and the risk of myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2020;314:25-31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.083.
251. Gill D, Cameron A C, Burgess S, Li X, Doherty D J, Karhunen V, et al. Urate, blood pressure, and cardiovascular disease: evidence from mendelian randomization and meta-analysis of clinical trials. *Hypertension*. 2021;77(2):383-392. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16547.
252. Shao Y, Shao H, Sawhney MS, Shi L. Serum uric acid as a risk factor of all-cause mortality and cardiovascular events among type 2 diabetes population: Meta-analysis of correlational evidence. *J Diabetes Complications*. 2019;33(10):107409. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.07.006 .
253. Wu P Y, Huang J C, Chen S C, Chen L I. Type 2 diabetes mellitus-related changes in left ventricular structure and function in patients with chronic kidney disease. *Oncotarget*. 2018;9(18):14661-14668. DOI: 10.18632/oncotarget.24482.

254. Mohan M, Dihoum A, Mordi IR, Choy AM, Rena G, Lang CC. Left Ventricular Hypertrophy in Diabetic Cardiomyopathy: A Target for Intervention. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:746382. DOI: 10.3389/fcvm.2021.746382.
255. Ramachandra CJ, Cong S, Chan X, Yap EP, Yu F, Hausenloy D J. Oxidative stress in cardiac hypertrophy: From molecular mechanisms to novel therapeutic targets. *Free Radical Biology and Medicine.* 2021;166:297-312. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.040.
256. Seferovic JP, Tesic M, Seferovic PM, Lalic K, Jotic A, Biering-Sorensen T, et al. Increased left ventricular mass index is present in patients with type 2 diabetes without ischemic heart disease. *Sci Rep.* 2018;8(1):926. DOI: 10.1038/s41598-018-19229-w
257. Li T, Li G, Guo X, Li Z, Sun Y. Echocardiographic left ventricular geometry profiles for prediction of stroke, coronary heart disease and all-cause mortality in the Chinese community: a rural cohort population study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):238. DOI: 10.1186/s12872-021-02055-w.
258. Iribarren C, Round AD, Lu M, Okin PM, McNulty EJ. Cohort Study of ECG Left Ventricular Hypertrophy Trajectories: Ethnic Disparities, Associations with Cardiovascular Outcomes, and Clinical Utility. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):e004954. DOI: 10.1161/JAHA.116.004954.
259. Lin CC, Li CI, Liu CS, Lin CH, Yang SY, Li TC. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality using ankle-brachial index and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2022;12(1):11053. DOI: 10.1038/s41598-022-15346-9.

260. Xu L, He R, Hua X, Zhao J, Zhao J, Zeng H, Li L, Liu F, Jia W. The value of ankle-brachial index screening for cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1):e3076. DOI: 10.1002/dmrr.3076 .
261. Alves L, Comas M, Ponjoan A, Garcia M, Martí R, Blanch J, et al. Levels of ankle-brachial index and the risk of diabetes mellitus complications. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000977. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000977.
262. Colom C, Rull A, Sanchez-Quesada JL, Pérez A. Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology and Management of Cardiovascular Risk. *J Clin Med*. 2021;10(8):1798. DOI: 10.3390/jcm10081798.
263. Gedebjerg A, Almdal TP, Berencsi K, Rungby J, Nielsen JS, Witte DR, et al. Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: A cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort. *J Diabetes Complications*. 2018;32(1):34-40. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.09.010.
264. Gimeno Orna JA, Blasco Y, Campos B, Molinero E y Lou LM. Riesgo de morbimortalidad cardiovascular según el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2. *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26(3):122-130. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.11.010>.
265. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2018;262:66-70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.099.
266. Valdés Ramos Eduardo, Camps Arjona Maria del C. Características clínicas y frecuencia de complicaciones crónicas en personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2013 Jun [citado 2022

Dic 09] ; 29(2): 121-131. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000200003&lng=es.

267. Sereday M, Damiano M, Lapertosa S. Complicaciones crónicas en personas con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico. *Endocrinología y Nutrición*. 2008;55(2):64-68. DOI: 10.1016/S1575-0922(08)70638-7.

268. Mata-Cases Manuel, Fernández-Bertolín Esther, García-Durán Manuel, Cos-Claramunt Xavier, Pareja-Rossell Clara, Pujol-Ribera Enriqueta. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en personas recién diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 2. *Gac Sanit [Internet]*. 2009 Abr [citado 2022 Sep 13] ; 23(2): 133-138. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-9112_00900_0200_010&lng=es.

269. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(8):662-675. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.02.007.

270. Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GY, Jensen MB. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events and Mortality in a General Population of Patients with Type 2 Diabetes Without Cardiovascular Disease: A Danish Cohort Study. *Am J Med*. 2020;133(6):e269-e279. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.10.042.

271. Fung CS, Wan EY, Chan AK, Lam CL. Association of estimated glomerular filtration rate and urine albumin-to-creatinine ratio with incidence of cardiovascular diseases and mortality in chinese patients with type 2 diabetes mellitus - a population-based retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):47. DOI: 10.1186/s12882-017-0468-y.

272. Castelblanco E, Granado-Casas M, Hernández M, Pinyol M, Correig E, Julve J, et al. Diabetic retinopathy predicts cardiovascular disease independently of subclinical atherosclerosis in individuals with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:945421. DOI: 10.3389/fcvm.2022.945421.
273. Modjtahedi BS, Wu J, Luong TQ, Gandhi NK, Fong DS, Chen W. Severity of Diabetic Retinopathy and the Risk of Future Cerebrovascular Disease, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. *Ophthalmology.* 2021;128(8):1169-1179. DOI: 10.1016/j.opthta.2020.12.019.
274. Drinkwater JJ, Davis TME, Hellbusch V, Turner AW, Bruce DG, Davis WA. Retinopathy predicts stroke but not myocardial infarction in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):43. DOI: 10.1186/s12933-020-01018-3.
275. Battaglini D, Robba C, Lopes da Silva A, Dos Santos Samary C, Leme Silva P, Dal Pizzol F, et al. Brain-heart interaction after acute ischemic stroke. *Crit Care.* 2020;24(1):163. DOI: 10.1186/s13054-020-02885-8.
276. Bhatia R, Sharma G, Patel C, Garg A, Roy A, Bali P, et al. Coronary Artery Disease in Patients with Ischemic Stroke and TIA. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(12):104400. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104400.
277. Poledník I, Sulzenko J, Widimsky P. Risk of a coronary event in patients after ischemic stroke or transient ischemic attack. *Anatol J Cardiol.* 2021;25(3):152-155. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.75548.

278. Roh JW, Kwon BJ, Ihm SH, Lim S, Park CS, Chang K, et al. Predictors of Significant Coronary Artery Disease in Patients with Cerebral Artery Atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis.* 2019;48(3-6):226-235. DOI: 10.1159/000504927.
279. Gedebjerg A, Almdal TP, Berencsi K, Rungby J, Nielsen JS, Witte DR, et al. Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: A cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort. *J Diabetes Complications.* 2018;32(1):34-40. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.09.010.
280. 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(9131):837-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6).
281. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow R O, Buse J, Deedwania P, Gale E A, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;119(2):351-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191305.
282. Abouhamda A, Alturkstani M, Jan Y. Lower sensitivity of ankle-brachial index measurements among people suffering with diabetes-associated vascular disorders: A systematic review. *SAGE Open Med.* 2019;7:2050312119835038. DOI: 10.1177/2050312119835038.

283. Félix FJ, Subirana I, Baena JM, Baena J M, Ramosd R, Cancho B, et al. Importancia pronóstica de la enfermedad arterial periférica diagnosticada mediante el índice tobillo-brazo en población general española. *Aten Primaria*. 2020;52(9):627-636. DOI: 10.1016/j.aprim.2020.03.005.
284. Akalu Y, Birhan A. Peripheral Arterial Disease and Its Associated Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *J Diabetes Res*. 2020; 2020:9419413. DOI: 10.1155/2020/9419413.
285. Nie F, He J, Cao H, Hu X. Predictive value of abnormal ankle-brachial index in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2021;174:108723. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108723.
286. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle Brachial Index Collaboration Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197.
287. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Ramos R, Marti R, Grau M, et al. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):357-63. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.017.
288. Fernandes LP, Barreto ATF, Neto MG, Câmara EJN, Durães AR, Roevers L, et al. Prognostic power of conventional echocardiography in individuals without history of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clinics*. 2021;76:e2754. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2754.

289. Kawel N, Kronmal R, Eng J, Folsom A, Burke G, Carr JJ, et al. Left ventricular mass at MRI and long-term risk of cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology*. 2019;293(1):107-114. DOI: 10.1148/radiol.2019182871.
290. Stewart MH, Lavie CJ, Shah S, Englert J, Gilliland Y, Qamruddin S. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(5-6):446-455. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.11.002.
291. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):150. DOI: 10.1186/s12933-018-0787-8.
292. Nanayakkara N, Ranasinha S, Gadowski A, Heritier S, Flack JR, Wischer N, et al. Age, age at diagnosis and diabetes duration are all associated with vascular complications in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;32(3):279-290. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.11.009.
293. Jia G, Sowers J. R. Hypertension in diabetes: an update of basic mechanisms and clinical disease. *Hypertension*. 2021;78(5):1197-1205. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981
294. Chiriaco M, Pateras K, Virdis A, Charakida M, Kyriakopoulou D, Nannipieri M, et al. Association between blood pressure variability, cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2587-293. DOI: 10.1111/dom.13828 .

295. Wang J, Chen Y, Xu W, Lu N, Cao J, Yu S. Effects of intensive blood pressure lowering on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215362. DOI: 10.1371/journal.pone.0215362.
296. Boye KS, Thieu VT, Lage MJ, Miller H, Paczkowski R. The Association Between Sustained HbA1c Control and Long-Term Complications Among Individuals with Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. *Adv Ther*. 2022 May;39(5):2208-2221. DOI: 10.1007/s12325-022-02106-4.
297. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E; of the SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(9):2539-2546. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.05.010.
298. Tian J, Ohkuma T, Cooper M, Harrap S, Mancia G, Poulter N, et al. Effects of Intensive Glycemic Control on Clinical Outcomes Among Patients with Type 2 Diabetes with Different Levels of Cardiovascular Risk and Hemoglobin A1c in the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1293-1299. DOI: 10.2337/dc19-1817 .
299. Fotakis P, Kothari V, Thomas DG, Westerterp M, Molusky MM, Altin E, et al. Anti-Inflammatory Effects of HDL (High-Density Lipoprotein) in Macrophages Predominate Over Proinflammatory Effects in Atherosclerotic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Dec;39(12):e253-e272. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313253.
300. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res*. 2019;124(10):1505-1518. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617 .

301. He Y, Ronsein GE, Tang C, Jarvik GP, Davidson WS, Kothari V, et al. Diabetes Impairs Cellular Cholesterol Efflux From ABCA1 to Small HDL Particles. *Circ Res.* 2020;127(9):1198-1210. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317178.
302. Ganjali S, Dallinga GM, Simental LE, Banach M, Pirro M, Sahebkar A. HDL functionality in type 1 diabetes. *Atherosclerosis.* 2017 Dec;267:99-109. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.018.
303. Soria MT, Schröder H, Grau M, Fitó M, Lassale C. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2020;302:36-42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.015.
304. Ye H, Xu G, Ren L, Peng J. Cholesterol efflux capacity in coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis.* 2020;31(7):642-649. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.015 .
305. Cheng W, Rosolowski M, Boettner J, Desch S, Jobs A, Thiele H, et al. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity and incidence of coronary artery disease and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2022;21(1):47. DOI: 10.1186/S12944-022-01657-3.
306. Cardner M, Yalcinkaya M, Goetze S, Luca E, Balaz M, Hunjadi M, et al. Structure-function relationships of HDL in diabetes and coronary heart disease. *JCI Insight.* 2020;5(1):e131491. DOI: 10.1172/jci.insight.131491.
307. Durlach V, Vergès B, Al-Salameh A, Bahougne T, Benzerouk F, Berlin I, et al. Smoking and diabetes interplay: A comprehensive review and joint statement. *Diabetes Metab.* 2022;48(6):101370. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101370.

308. Campagna D, Alamo A, Di Pino A, Russo C, Calogero AE, Purrello F. Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:85. DOI: 10.1186/s13098-019-0482-2.
309. Sia HK, Kor CT, Tu ST, Liao PY, Wang JY. Association between smoking and glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective matched cohort study. *Ann Med*. 2022;54(1):1385-1394. DOI: 10.1080/07853890.2022.2075559.
310. Peng K, Chen G, Liu C, Mu Y, Ye Z, Shi L, et al. Association between smoking and glycemic control in diabetic patients: Results from the Risk Evaluation of cAncers in Chinese diabeTic Individuals: A IONgitudinal (REACTION) study. *J Diabetes*. 2018;10(5):408-418. DOI: 10.1111/1753-0407.12625.
311. Szwarcbard N, Villani M, Earnest A, Flack J, Andrikopoulos S, Wischer N, et al. The association of smoking status with glycemic control, metabolic profile and diabetic complications- Results of the Australian National Diabetes Audit (ANDA). *J Diabetes Complications*. 2020;34(9):107626. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107626.
312. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-644. DOI: 10.1056/NEJMoa1800256.
313. Raja P, Maxwell AP, Brazil DP. The Potential of Albuminuria as a Biomarker of Diabetic Complications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):455-466. DOI: 10.1007/s10557-020-07035-4.
314. Yoshibayashi M, Kume S, Yasuda-Yamahara M, Yamahara K, Takeda N, Osawa N, et al. Protective role of podocyte autophagy against glomerular endothelial

dysfunction in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525(2):319-325. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.088.

315. Duivenvoorden R. Atherosclerosis and diabetic nephropathy. In *Diabetic Nephropathy: Pathophysiology and Clinical Aspects*. Springer International Publishing. 2018. p. 357-372. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93521-8_22.

316. Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, et al. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(4):613-20. DOI: 10.1007/s10157-013-0879-4.

317. Waijer SW, Xie D, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka A, Mattheus M, et al. Short-Term Changes in Albuminuria and Risk of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18):e016976. DOI: 10.1161/JAHA.120.016976.

318. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie C J. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. (2021). Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(21):e984-e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973.

319. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2018; 39:79–132. DOI: 10.1210/er.2017-00253.

320. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation*. 2018; 137:1391–1406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
321. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2018; 131:684–692.e12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002.
322. Lotta LA, Wittemans LBL, Zuber V, Stewart ID, Sharp SJ, Luan J, et al C. Association of Genetic Variants Related to Gluteofemoral vs Abdominal Fat Distribution with Type 2 Diabetes, Coronary Disease, and Cardiovascular Risk Factors. *JAMA*. 2018;320(24):2553-2563. DOI: 10.1001/jama.2018.19329.
323. Shakiba M, Mansournia M A, Salari A, Soori H, Mansournia N, Kaufman J S. Accounting for time-varying confounding in the relationship between obesity and coronary heart disease: analysis with G-estimation: the ARIC Study. *Am J Epidemiol*. 2018;187(6):1319-1326. DOI: 10.1093/aje/kwx360.
324. Gurka MJ, Guo Y, Filipp SL, DeBoer MD. Metabolic syndrome severity is significantly associated with future coronary heart disease in Type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):17. DOI: 10.1186/s12933-017-0647-y.
325. van Dieren S, Peelen LM, Nöthlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetología*. 2011;54(2):264-70. DOI: 10.1007/s00125-010-1960-0.

Tabla 1. Características del grupo de estudio según variables cualitativas. n = 522.

Variables	Categoría	Número	%
Sexo	Masculino	244	46,7
	Femenino	278	53,3
Antecedentes de enfermedad coronaria prematura	Sí	71	46,7
	No	451	53,3
Tabaquismo	Sí	62	11,9
	No	460	88,1
Hipertensión arterial	Sí	399	76,4
	No	123	23,6
Obesidad	Sí	236	45,2
	No	286	54,8
Sedentarismo	Sí	232	44,4
	No	290	55,6

Tabla 1. Características del grupo de estudio según variables cualitativas. n = 522.

(continuación)

Variables	Categoría	Número	%
Obesidad abdominal	Sí	364	69,7
	No	158	30,3
Hipertrofia ventricular izquierda	Sí	93	17,8
	No	429	82,2
Retinopatía diabética	Sí	96	18,4
	No	426	81,6
Microalbuminuria	Sí	151	28,9
	No	371	71,1
Enfermedad cerebrovascular isquémica	Sí	43	8,2
	No	479	91,8
Enfermedad arterial periférica	Sí	93	17,8
	No	429	82,2

Tabla 2. Características del grupo de estudio según variables cuantitativas. n = 522.

Variables	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Mediana
Edad (años)	22	89	59,5	11,1	59,5
Colesterol total (mmol/L)	1,9	12,0	4,7	1,2	4,6
c-HDL (mmol/L)	0,4	3,8	1,7	0,5	1,6
Cociente CT/c-HDL	1,1	13,1	3,1	1,5	2,7
Triglicéridos (mmol/L)	0,3	15,2	1,9	1,5	1,6
Ácido úrico (μ mol/L)	99,0	667,0	284,9	87,8	276,2
Tiempo de diabetes (años)	1	45	10,6	8,4	8,0
Hemoglobina glucosilada (%)	4,2	23,4	10,2	3,3	9,7

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Cociente CT/c-HDL: cociente colesterol total/ colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 3. Descripción de las variables cualitativas según grupos de construcción y de validación.

Variables	Construcción n = 330		Validación n = 192		p
	Nº	%	Nº	%	
Sexo	162	66,4	82	33,6	0,159
Antecedentes de ECP	33	46,5	38	53,5	0,002
Tabaquismo	39	62,9	22	37,1	0,956
Hipertensión arterial	251	62,9	148	37,1	0,791
Obesidad	153	64,8	83	35,2	0,488
Sedentarismo	144	62,1	88	37,9	0,626
Obesidad abdominal	238	65,4	126	34,6	0,119
Hipertrofia ventricular izquierda	64	68,8	29	31,2	0,217
Retinopatía diabética	63	65,6	33	34,4	0,588
Microalbuminuria	89	26,9	62	32,3	0,232
ECVI	33	76,7	10	23,3	0,069
Enfermedad arterial periférica	58	62,4	35	37,6	0,851

ECP: enfermedad coronaria prematura; ECVI: Enfermedad cerebrovascular isquémica;

p: nivel de significación estadística.

Tabla 4. Descripción de las variables cuantitativas según grupos de construcción y de validación.

Variables	Construcción n = 330		Validación n = 192		p
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	59,21	11,45	60,12	10,63	0,366
Colesterol total (mmol/L)	4,73	1,34	4,86	1,21	0,260
c-HDL (mmol/L)	1,70	0,48	1,77	0,54	0,599
Cociente CT/c-HDL	3,07	1,62	3,21	1,37	0,304
Triglicéridos (mmol/L)	2,07	1,84	1,68	1,03	0,042
Ácido úrico (μ mol/L)	290,64	96,40	275,20	77,41	0,053
Tiempo de diabetes (años)	10,85	9,45	10,41	7,27	0,552
Hemoglobina glucosilada (%)	10,44	3,78	9,83	2,86	0,047

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Cociente CT/c-HDL: cociente colesterol total/ colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DE: desviación estándar; p: nivel de significación estadística.

Tabla 5. Resultados del análisis bivariado de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en los casos y controles.

FRCV clásicos	Casos n=110		Controles n=220		OR	IC del 95 %		p
	Nº	%	Nº	%		Inferior	Superior	
Hipertensión arterial	104	41,4	147	58,6	8,60	3,60	20,53	0,000
Antecedentes de ECP	19	57,6	14	42,4	3,07	1,47	6,39	0,002
c-HDL < 1,75 mmol/L	63	46,3	73	53,7	2,69	1,68	4,32	0,000
Edad ≥ 60 años	67	43,5	87	56,5	2,38	1,49	3,80	0,000
Colesterol total ≥ 5,2 mmol/L	43	47,8	47	52,2	2,36	1,43	3,89	0,001
Tabaquismo	19	48,7	20	51,3	2,08	1,06	4,10	0,030
Sexo (femenino)	66	27,2	12	72,8	1,73	1,09	2,75	0,019

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ECP: enfermedad coronaria prematura;

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IC: intervalo de confianza; OR:

odds ratio; p: nivel de significación estadística.

Tabla 6. Resultados del análisis bivariado de algunos factores de riesgo cardiovascular no clásicos en los casos y controles.

FRCV no clásicos	Casos n=110		Controles n=220		OR	IC del 95 %		p
	Nº	%	Nº	%		Inferior	Superior	
HVI	46	71,9	18	28,1	8,06	4,36	14,89	0,000
Cociente CT/c-HDL > 3	66	51,6	62	48,4	3,82	2,36	6,18	0,000
Obesidad abdominal	90	37,8	148	62,2	2,18	1,25	3,83	0,005
Triglicéridos $\geq$ 1,9 mmol/L	55	38,7	87	61,3	1,52	0,96	2,42	0,071
Sedentarismo	55	38,2	89	61,8	1,47	0,92	2,33	0,099
Ácido úrico $\geq$ 300 μ mol/L	54	37,5	90	62,5	1,39	0,87	2,20	0,158
Obesidad	48	31,6	104	68,4	0,86	0,54	1,36	0,532

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; cociente CT/c-HDL: cociente colesterol total/ colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; p: nivel de significación estadística.

Tabla 7. Resultados del análisis bivariado de algunas condiciones propias de la diabetes mellitus y consecuentes a la aterosclerosis en los casos y controles.

Condiciones	Casos n=110		Controles n=220		OR	IC del 95 %		p
	Nº	%	Nº	%		Inferior	Superior	
EAP	49	84,5	9	15,5	18,83	8,75	40,50	0,000
Tiempo de diabetes ≥10 años	65	58,0	47	42,0	5,31	3,23	8,75	0,000
Microalbuminuria	54	60,7	35	39,3	5,09	3,03	8,57	0,000
ECVI	21	63,6	12	36,4	4,09	1,92	8,67	0,000
HbA1c ≥ 10 %	75	47,8	82	52,2	3,60	2,21	5,86	0,000
Retinopatía diabética	28	44,4	35	55,6	1,80	1,03	3,16	0,038

EAP: enfermedad arterial periférica; ECVI: enfermedad cerebrovascular isquémica;

HbA1c: Hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; p: nivel de significación estadística.

Tabla 8. Modelo de regresión logística multivariado con los factores de riesgo de cardiopatía isquémica.

Variables	B*	E.T.	Wald†	p	OR	IC del 95 %	
						Inferior	Superior
EAP	2,75	0,55	25,06	0,000	15,74	5,35	46,30
HVI	2,06	0,45	20,82	0,000	7,86	3,24	19,08
Tiempo de diabetes ≥10 años	1,65	0,44	13,68	0,000	5,23	2,17	12,59
Hipertensión arterial	1,60	0,57	7,70	0,006	4,96	1,60	15,37
HbA1c ≥ 10 %	1,25	0,38	10,81	0,001	3,49	1,65	7,37
c-HDL <1,75 mmol/L	1,15	0,47	5,83	0,016	3,17	1,24	8,09
Tabaquismo	1,13	0,55	4,20	0,040	3,10	1,05	9,14
Microalbuminuria	1,08	0,40	7,06	0,008	2,95	1,32	6,56
Obesidad abdominal	0,99	0,47	4,51	0,034	2,71	1,08	6,82

Prueba de Hosmer y Lemeshow $X^2= 12.92$ $p= 0.115$

* Coeficientes estimados del Modelo que expresa la probabilidad de enfermar en función de las variables, † Coeficientes estandarizados.

EAP: enfermedad arterial periférica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; HbA1c: hemoglobina glucosilada; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; p: nivel de significación estadística.

Tabla 9. Ponderaciones de las variables resultantes del proceso de selección. Índices para la cardiopatía isquémica.

Factor de riesgo	Ponderación	
	Presente	Ausente
Enfermedad arterial periférica	3	0
Hipertrofia ventricular izquierda	2	0
Tiempo de diabetes ≥ 10 años	2	0
Hipertensión arterial	2	0
Hemoglobina glucosilada ≥ 10 %	1	0
c-HDL $<1,75$ mmol/L	1	0
Tabaquismo	1	0
Microalbuminuria	1	0
Obesidad abdominal	1	0
Total	14	0

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

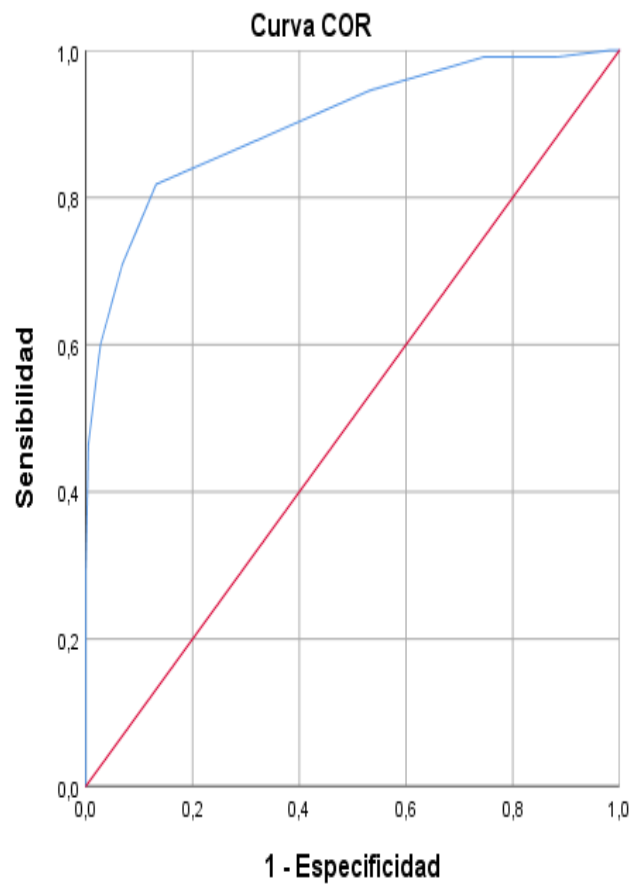
Tabla 10. Relación entre las categorías del índice propuesto y el riesgo de cardiopatía isquémica.

Categorías del índice	Cardiopatía isquémica				Total
	No	%	Sí	%	
I. Riesgo bajo (0- 1puntos)	56	98,2	1	1,8	57
II. Riesgo moderado (2-4 puntos)	97	88,2	13	11,8	110
III. Riesgo alto (5-9 puntos)	67	51,1	64	48,9	131
IV. Riesgo muy alto (10 -14 puntos)	0	0	32	100	32
Total	220	66,7	110	33,34	330
Coeficiente Eta = 0,734					

Tabla 11. Valores promedios alcanzados en el índice propuesto, en los pacientes con y sin cardiopatía isquémica. Proceso de construcción.

Índice	Grupo	n	Media	Desviación estándar	IC del 95 %		p
	Casos	110	7,98	2,65	3,82	4,78	0,000
	Controles	220	3,67	1,76	3,75	4,85	

IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación estadística.



Área bajo la curva

Área	Desv. Error	p	IC del 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
0,90	0,01	0,000	0,86	0,94

IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación estadística.

Figura 1. Evaluación de la capacidad de predicción de CI del índice propuesto. Proceso de construcción.

Tabla 12. Capacidad predictiva del índice propuesto para la cardiopatía isquémica.

Proceso de construcción.

		Intervalo de confianza del 95 %	
		Inferior	Superior
Índice de validez (%)	85,15	81,16	89,14
Sensibilidad (%)	66,36	57,08	75,65
Especificidad (%)	94,55	91,32	97,77
Valor predictivo positivo (%)	85,88	77,89	93,87
Valor predictivo negativo (%)	84,90	80,21	89,59
Prevalencia (%)	33,33	28,10	38,57
Índice de Youden	0,61	0,52	0,70
Razón de verosimilitud positiva	12,17	6,91	21,43
Razón de verosimilitud negativa	0,36	0,27	0,46

Tabla 13. Validez de contenido del índice propuesto según opiniones de expertos.

Índice para predecir la cardiopatía isquémica						
Contenido	Nada		Moderado		Mucho	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Razonable y comprensible	0	0	2	20,0	8	80,0
Sensible a variaciones del fenómeno que se mide	0	0	4	40,0	6	60,0
Suposiciones básicas justificables	0	0	2	20,0	8	80,0
Componentes claramente definidos	0	0	3	30,0	7	70,0
Derivable de datos factibles de obtener	0	0	2	20,0	8	80,0

Tabla 14. Relación entre el índice propuesto y el índice UKPDS risk engine con el riesgo de cardiopatía isquémica.

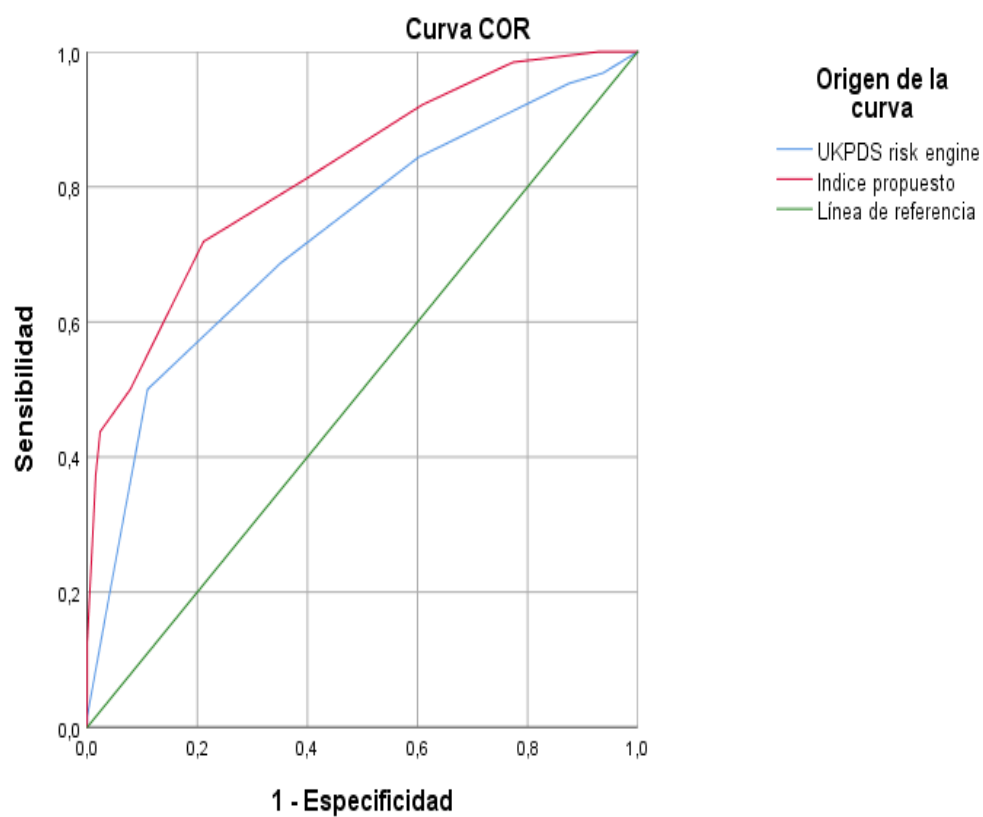
Cardiopatía isquémica	Categorías del índice propuesto					
Sí		1	2	3	4	Total
	1	0	0	0	0	0
	2	0	12	0	0	12
	3	0	0	36	0	36
	4	0	0	0	16	16
No	1	9	0	0	0	9
	2	0	68	0	0	68
	3	0	0	50	0	50
	4	0	0	0	1	1
Total		9	80	86	17	192

$X^2 = 434$ $p < 0,001$ Coeficiente Tau-b = 0,628.

Tabla 15. Comparación de medias del índice propuesto en el proceso de validación.

Índice	Cardiopatía isquémica	Media	DE	t	p
	Sí	7,17	2,67	9,49	0,000
	No	4,00	1,88	8,47	

DE: desviación estándar; t: prueba de t de Student; p: nivel de significación estadística.



Área bajo la curva

Variables	Área	ES	p	IC del 95 %	
				Inferior	Superior
UKPDS risk engine	0,731	0,040	0,000	0,652	0,810
Índice propuesto	0,822	0,033	0,000	0,758	0,886

IC: intervalo de confianza, p: nivel de significación estadística.

Figura 2. Curvas operador receptor. Comparación de la capacidad de predicción del nuevo índice propuesto y el UKPDS risk engine para el riesgo de cardiopatía isquémica. Proceso de validación.

Tabla 16. Comparación entre morbilidad observada y esperada en el índice propuesto para la cardiopatía isquémica. Proceso de validación.

Pasos	Casos		Controles		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	1	1,415	29	28,585	30
2	4	2,529	21	22,471	25
3	7	5,869	27	28,131	34
4	6	8,368	24	21,632	30
5	14	12,947	17	18,053	31
6	4	6,278	7	4,722	11
7	12	10,942	2	3,058	14
8	16	15,651	1	1,349	17

Prueba de Hosmer y Lemeshow $X^2 = 4,913$; grado de libertad 6; $p = 0,555$.

Tabla 17. Elementos de la consistencia interna para el índice propuesto. Proceso de construcción.

Variables	Correlación total de elementos corregida	Correlación de múltiple al cuadrado	Coeficiente Alfa de Cronbach si se ha suprimido el elemento
EAP	0,571	0,161	0,495
Hipertensión arterial	0,549	0,072	0,538
HVI	0,492	0,108	0,549
Tiempo de diabetes	0,374	0,147	0,550
Microalbuminuria	0,352	0,141	0,571
Obesidad abdominal	0,370	0,088	0,587
Hemoglobina glucosilada	0,391	0,057	0,589
c-HDL	0,463	0,075	0,593
Tabaquismo	0,561	0,420	0,607

Coeficiente alfa de Cronbach: 0,67; Alfa de ítems estandarizados: 0,69.

EAP: enfermedad arterial periférica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

ANEXOS

Anexo 1. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, según la Asociación Americana de Diabetes.

Criterios diagnósticos.

1. Dos o más glucemias plasmáticas en ayunas (ayuno de 8 a 14 h) ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL).
2. Glucemia plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral.
3. Síntomas clásicos de hiperglucemia y una glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
4. Hemoglobina glucosilada $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol).

Clasificación

I. Diabetes mellitus tipo 1:

A. Autoinmunitaria.

B. Idiopática.

II. Diabetes mellitus tipo 2:

A. Predominantemente insulinoresistente con deficiencia relativa de insulina.

B. Predominantemente con un defecto secretor de la insulina, con resistencia a la insulina o sin ella.

III. Otros tipos específicos:

A. Defectos genéticos de la función de las células β : cromosoma 20 HNF-4 α (MODY 1), cromosoma 7 glucoquinasa (MODY 2), cromosoma 12 HNF-1 α (MODY 3), cromosoma 13 IPF-1 (MODY 4), cromosoma 17 HNF-1 β (MODY 5), cromosoma 2 neuro D1/ β 2

(MODY 6), mutaciones del gen de la insulina o de la proinsulina, ADN mitocondrial (diabetes mitocondrial).

B. Defectos genéticos de la acción de la insulina: Resistencia a la insulina tipo A, Leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall y diabetes lipoatrófica,

C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, trauma/pancreatectomía, neoplasias, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, otras.

D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma.

E. Inducida por fármacos o químicos: vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonista betaadrenérgico, tiazidas, dilantin, otros.

F. Asociada a infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus, coxsackie B, adenovirus, otras.

G. Formas poco comunes de diabetes mediada por inmunidad: síndrome del hombre rígido, anticuerpos antirreceptores de la insulina (ej., lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunitarias), tratamiento con interferón alfa, otros.

H. Otros síndromes genéticos a veces asociados con diabetes: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wólfra, Ataxia de Friedreich, Corea de Huntington, síndrome de Lawrence Monn Beidel, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader Willi, otros.

IV. Diabetes mellitus gestacional (DMG).

Anexo 2. Grupos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

1. Sensibilizantes a la insulina (metformina y tiazolidinedionas).
2. Secretagogos de insulina (sulfonilureas).
3. Reguladores prandiales de la glucemia (meglitinidas e inhibidores de las α -glucosidasas intestinales).
4. Incretinas (análogos del péptido-1 similar al glucagón y los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa-4).
5. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2)
6. Insulina

Anexo 3. Modelos de predicción del riesgo cardiovascular desarrollados en población general.

Factores de riesgo	Framingham	SCORE	Gasiano	OMS	<u>Risk Estimator Plus</u>
Edad (años)	35-74	40-65	35-74	40-70	35-75
Sexo	X	X	X	X	X
PAS	X	X	X	X	X
Tabaquismo	X	X	X	X	X
DM	X	-	X	X	X
c-HDL	X	X	-	-	X
Colesterol total	X	X	-	X	X
HVI	X	-	-	-	-
IMC	-	-	X	-	X

SCORE: European Systematic Coronary Risk Evaluation; OMS: Organización Mundial de la Salud; PAS: presión arterial sistólica; DM: diabetes mellitus; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice de masa corporal.

Anexo 4. Validación en población con DM tipo 2 de los modelos de predicción del riesgo cardiovascular desarrollados en población general.

	Estudio	Calibración HL χ^2 (Valor p)	Discriminación (AUC o C-statistic)
Framingham	Kengne et al ¹¹² . (2011)	HL P < 0.001	0.65
	Guzder et al ¹¹³ . 2005	HL χ^2 = 19.8 (p = 0.011)	0.65
	Kengne ¹¹⁴ . (2010)	HL χ^2 = 480, 7 (p < 0.0001)	0.64
SCORE	Coleman et al ¹¹⁵ . (2007)	Sobreestimación de un evento cardiovascular fatal a 10 años en un 18 %	0.77

HL χ^2 . Hosmer-Lemeshow χ^2 ; SCORE: European Systematic Coronary Risk Evaluation

Anexo 5. Modelos de predicción del riesgo cardiovascular desarrollados en población con diabetes mellitus.

Factores de riesgo	UKPDS	SNDR	DCS	FDS	ADVANCE
Edad (años)	25-65	18-70	50–69	15–90	≥ 55
Edad al diagnóstico de la DM		X	X		X
Sexo	X	X	X	X	X
Grupo étnico	X		X	X	
PAS	X	X	X		
Tabaquismo	X	X	X		X
Presión de pulso					X
TTo para la HTA		X			X
TTo para los lípidos		X			
c-HDL	X			X	
Colesterol total	X		X		X
Cociente CT/HDHc			X		
HbA1c	X	X	X	X	X
Tiempo de DM	X	X	X		X
RD					X
FA					X
Microalbuminuria			X	X	X
IMC		X			

UKDPS: United Kingdom Prospective Diabetes Study SNDR: Swedish National Diabetes Register; DCS: Diabetes Cohort Study; FDS: Fremantle Diabetes Study; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease; DM: diabetes mellitus; PAS: presión arterial sistólica; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Cociente CT/c-HDL: cociente colesterol total/ colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; RD: retinopatía diabética; FA: fibrilación auricular; IMC: índice de masa corporal.

Anexo 6. Causas de cardiopatía isquémica no aterosclerótica.

1. Oclusión coronaria secundaria a embolización: endocarditis infecciosa o trombótica no bacteriana, trombos murales intracavitados y tumores.
2. Procesos inflamatorios de las arterias coronarias como: enfermedades virales (particularmente coxsackie B), sífilis, arteritis de Takayasu, poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki y lupus eritematoso sistémico.
3. Desproporción entre la demanda y el aporte de oxígeno por el miocardio: Tirotoxicosis, exposición aguda a monóxido de carbono, estenosis aórtica, hipotensión arterial prolongada, pérdida aguda de sangre.
4. Variaciones anatómicas: origen anómalo de arteria coronaria, fístula arteriovenosa coronaria o puente muscular.
5. Fármacos: anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva.
6. Otras: Cocaína, radiaciones, amiloidosis, síndrome de Hurler, enfermedad de Fabry, homocistinuria.

Anexos 7. Cuestionario Internacional de Actividad Física.

Categorías	Criterios
(1) Baja	No realiza ninguna actividad física
	La actividad física que realiza no es suficiente para alcanzar las categorías 2 y 3.
(2) Moderada	3 o más días de actividad física vigorosa durante al menos 25 minutos al día
	5 o más días de actividad física moderada o caminar al menos 30 min por día
	5 o más días de una combinación de caminar, actividad intensa moderada o vigorosa alcanzando un gasto energético de al menos 60 metros por minutos y por semanas
(3) Alta	Realizar actividad vigorosa al menos 3 días por semana alcanzando un gasto energético de 1500 metros por minutos y semanas
	7 o más días de caminar y/o actividad de intensidad moderada y/o vigorosa alcanzando un gasto energético de 3000 metros por minutos y semanas

Anexos 8. Planilla de recolección de datos.		
Nombre:	1er Apellido	2do Apellido
Dirección:		Teléfono: HC:
I- Generales 1- Grupo: 1) DM tipo 2 con CI 2) Controles 2- CI: 1) IM 2) Angina de pecho 3- Edad actual (años cumplidos) _____ 4- Sexo: 1) Masculino 2) Femenino II- Interrogatorio 5- Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura: 1) Si 2) No 6- Tiempo de la DM (años): ____ 7- Fuma: 1) Si 2) No 8- Sedentarismo: 1) Si 2) No 9- Antecedentes de HTA: 1) Si 2) No 10- Antecedentes de ECVI: 1) Si 2) No 11- Claudicación intermitente: 1) Si 2) No 12- Amputación de MI de origen vascular: 1) Si 2) No III- Examen físico		13- Peso (Kg) _____ 14- Talla (cm) _____ 15- IMC (Kg/m²) _____ 16- CC (cm) _____ 17- Pulsos periféricos 1) Ausentes 2) Presentes IV- Complementarios 18- Colesterol total (mmol/L) ____ 19- Triglicéridos (mmol/L) _____ 20- c-HDL (mmol/L) _____ 21. Cociente CT/HDL _____ 22- Microalbuminuria (mg/g) ____ 23- Ácido úrico (mmol/L) _____ 24- HbA1c _____ 25- ECG: 1) Con HVI 2) Sin HVI 26- FO: 1) Con RD 2) Sin RD

HC: historia clínica; DM: diabetes mellitus; IM: infarto de miocardio; CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Cociente CT/c-HDL: cociente colesterol total/ colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; RD: retinopatía diabética; ECG: ecocardiograma; FO: fondo de ojo; ECVI: enfermedad cerebrovascular isquémica.

Anexo 9. Protocolo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Medidas no farmacológicas: educación terapéutica, orientación nutricional y ejercicio físico.

Medidas farmacológicas: La metformina fue el tratamiento inicial a menos que existieran contraindicaciones (filtrado glomerular menor de 30 ml/min/1,73 m², insuficiencia hepática, entre otras). Si el objetivo de HbA1c no se alcanzaba después de tres meses se consideró la combinación de metformina y una de las seis opciones terapéuticas restantes (anexo 2)

Para pacientes en quienes predominaba la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal crónica, la mejor alternativa para un segundo fármaco fue un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 con disminución comprobada del riesgo cardiovascular, siempre que hubiera disponibilidad de estos medicamentos.

En los pacientes sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica o enfermedad renal crónica comprobadas, la elección de un segundo fármaco se basó en evitar los efectos secundarios, en particular la hipoglucemia y el aumento de peso.

En los pacientes que requirieron tratamiento con insulina, se utilizó inicialmente la insulina basal combinada con la metformina. Si la dosis era mayor de 0,5 unidades/kg de peso/día y la HbA1c permanecía por encima del objetivo, se consideró intensificar el tratamiento con un esquema de múltiples dosis de insulina.

Anexo 10. Diagnóstico de colinealidad de las variables. Proceso de construcción.

Variables	Índice de condición	Estadísticas de colinealidad	
		Tolerancia	VIF
Enfermedad arterial periférica	10,523	0,825	1,212
Hipertrofia ventricular izquierda	11,858	0,888	1,126
Tiempo de diabetes mellitus	13,465	0,855	1,169
Hipertensión arterial	8,670	0,857	1,167
Hemoglobina glucosilada	17,519	0,943	1,060
c-HDL	14,374	0,887	1,128
Tabaquismo	1,000	0,970	1,031
Microalbuminuria	16,187	0,860	1,163
Obesidad abdominal	11,144	0,898	1,114

VIF: factor de inflación de la varianza; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Anexo 11. Encuesta a los expertos sobre el grado de cumplimiento de los aspectos a evaluar.

A) Razonable y comprensible: comprensión de los diferentes ítems que se evalúan en relación con el fenómeno que se pretende medir. Nada __ moderada __ mucho__.

B) Sensible a variaciones en el fenómeno que se mide: si del instrumento puede derivarse un índice que distinga los diferentes grados de riesgo de CI. Nada __ moderada __mucho __

C) Con suposiciones básicas justificables: si se justifica la presencia de cada uno de los ítems que se incluyen en el instrumento. Nada __ moderada __ mucho__.

D) Con componentes claramente definidos: si cada ítem se define claramente. Nada __ moderada __ mucho__.

E) Derivable de datos factibles de obtener: si es posible obtener la información deseada a partir de la aplicación del instrumento. Nada __ moderada __ mucho__.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR RELACIONADA CON LA TESIS.

Publicaciones de los resultados de la investigación

1. Valdés-Ramos E, Álvarez-Aliaga A. Características clínicas de pacientes con diabetes mellitus complicados con cardiopatía isquémica. MULTIMED [revista en Internet]. 2022 [citado 2 Abr 2022]; 26 (2) Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/2633>.
2. Factores asociados al riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica en personas con diabetes mellitus. Revista Cubana de Endocrinología [Internet]. 2022. En publicación (364-2251).
3. Valdés-Ramos E, Alvares-Aleaga A. Índice predictivo de cardiopatía isquémica en personas con diabetes mellitus. Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]. 2022 [citado 7 Nov 2022]; 51 (4) Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/2190>.

Participación en eventos científicos con los resultados de la investigación

1. CONVENCIÓN “CUBA-SALUD, 2022” Hospital Carlos Manuel de Céspedes. Características clínicas de pacientes con diabetes mellitus complicados con cardiopatía isquémica. Modalidad: Póster.
2. Congreso internacional “CONTROLANDO LA DIABETES y sus COMPLICACIONES MÁS SEVERAS”. 31 de agosto - 4 de septiembre de 2022. Varadero, Cuba. Propuesta de un índice para predecir el desarrollo de cardiopatía isquémica en personas con diabetes mellitus.

3. Evento regional Congreso de Medicina Interna "MEDINTERN 2022". 16 de septiembre de 2022. Ciudad de Bayamo. Índice predictivo de cardiopatía isquémica en personas con diabetes mellitus tipo 2.