



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

**ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EVALUADA POR PRESENCIA Y
EXTENSIÓN DE CALCIFICACIÓN CORONARIA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**Tesis para Obtener el Título de
Especialista en Cardiología**

Presenta

Dr. Carlos Alberto Reyes Gómez

Director de Enseñanza

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Asesor

Dr. Carlos Posadas Romero

Co-Asesor

M. en C. Esteban Jorge Galarza

México D.F., Agosto de 2010





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Director de Enseñanza

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Asesor

Dr. Carlos Posadas Romero

Co-Asesor

Dr. Esteban Jorge Galarza

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por estar a mi lado en cada paso que doy, por haber fortalecido mi corazón e iluminado mi mente y por permitir cruzarse en mi camino a las personas adecuadas a lo largo de mi vida.

A mi Esposa Tanya

Por demostrarme que el amor existe, por su tenacidad, apoyo y comprensión para el logro de ésta gran meta y por hacer que cada día de mi vida sea inolvidable.

A mis Padres Taide y Salvador

Por haber guiado mis pasos por el buen camino de la educación, del deporte y de los buenos valores familiares y por haber sido además de mis padres, muy buenos amigos.

A mis Hermanos Salvador y Manuel

Por recordarme que siempre tendré su apoyo incondicional, por haber hecho que mi infancia y adolescencia fueran felices y por lograr consolidar ahora grandes lazos de amor y amistad.

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y a mis Profesores

Por permitir mi formación como cardiólogo y por su paciencia y compromiso a la hora de enseñarme el arte y ciencia de la cardiología clínica.

A mis Pacientes

Porque sin saberlo, fueron las herramientas más importantes para mi formación profesional y en cada uno encontré un reto único que resolver.

A mis amigos

Por recordarme que no importa cuantas ocupaciones y preocupaciones se tengan, siempre hay tiempo para el libre esparcimiento, relajarse y descansar.

INDICE

1. Título.....	1
2. Agradecimientos.....	3
3. Índice.....	4
4. Introducción.....	5
5. Objetivos.....	9
6. Hipótesis.....	9
7. Material y Métodos.....	10
a) Población de estudio.....	10
b) Métodos clínicos y de laboratorio.....	12
c) Análisis bioquímicos.....	12
d) Estudio de tomografía axial computada.....	13
e) Definición de factores de riesgo cardiovascular.....	15
8. Análisis Estadístico.....	15
9. Resultados.....	16
10. Discusión.....	30
11. Conclusiones.....	33
12. Referencias.....	34

ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EVALUADA POR PRESENCIA Y EXTENSIÓN DE CALCIFICACIÓN CORONARIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

INTRODUCCIÓN

En las pasadas 2 décadas, ha habido un incremento explosivo del número de personas diagnosticadas con diabetes mellitus a nivel mundial. La diabetes mellitus tipo 2 afecta actualmente a más de 194 millones de personas en el mundo y la Organización Mundial de la Salud estima que el número total de personas con diabetes se incrementará a 300 millones en el año 2025.^{1,2}

La mayoría de los casos se presentan en países en vías de desarrollo. La población en México de personas con diabetes fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones (prevalencia nacional de 10.7% en personas entre 20 y 69 años). De este gran total, 2 millones de personas no han sido diagnosticadas. El 90% de las personas que padecen diabetes presentan el tipo 2 de la enfermedad. México ocupa el noveno lugar en prevalencia de diabetes en el mundo. Trece de cada 100 muertes en México son provocadas por la diabetes. En 2004 se produjeron más de 50 mil muertes en México a consecuencia de enfermedades isquémicas del corazón. Esta cifra representa poco más del 10% del total de muertes en el país, lo que ubica a la cardiopatía isquémica como la segunda causa de muerte en México, sólo por debajo de la diabetes mellitus.³

El número de muertes atribuibles a enfermedad cardiovascular alcanzó su pico en el mundo occidental de 1964 a 1965 y desde entonces ha habido un descenso gradual en las tasas de muerte.⁴ El descenso en la tasa de muerte de enfermedades cardiovasculares mostró una disminución a partir de 1990. Esto probablemente se deba al

gran incremento en la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2, así como un resurgimiento del tabaquismo en algunos sectores de la sociedad.⁵

Más del 75% de todas las hospitalizaciones por complicaciones diabéticas son atribuidas a enfermedades cardiovasculares.⁶ Una historia de diabetes es equivalente en riesgo de muerte a una historia de infarto de miocardio, y la combinación de los componentes del riesgo.⁷ El riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en diabetes tipo 2 comparado con la población general es de 2 a 4 veces.⁸

Una gran cantidad de documentos epidemiológicos y patológicos concluyen que la diabetes es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres.⁹ Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad asociada a la diabetes y dos terceras partes de las personas con diabetes mueren a consecuencia de enfermedad cardiovascular.¹⁰

La evaluación de rutina de los factores de riesgo cardiovascular da cuenta sólo de una porción del riesgo incrementado de padecer enfermedad arterial coronaria observada en pacientes diabéticos.¹¹

La calcificación arterial coronaria (CAC) es patognomónica de aterosclerosis coronaria. Recientemente se ha prestado considerable interés en la CAC demostrada por tomografía computada por varias razones. Es una característica que puede ser cuantificada de forma no invasiva y reproducible en la población. Además, múltiples estudios prospectivos y transversales han confirmado que éste puede ser tomado en cuenta como un factor de riesgo independiente para mejorar la predicción de riesgo

cardiovascular más allá de aquella proporcionada por los factores de riesgo convencionales.¹²

Con la excepción de los pacientes con insuficiencia renal, la calcificación de la pared de las arterias coronarias es extremadamente rara. Aunque la detección de CAC no puede localizar una lesión estenótica o una que es propensa a la ruptura, el score de CAC puede ayudar a definir globalmente en un paciente el riesgo de eventos cardiovasculares por su fuerte asociación con la carga de enfermedad aterosclerosa coronaria total, como se ha demostrado por la correlación con especímenes patológicos. Por otra parte, no todas las placas ateroscleróticas coronarias están calcificadas. La presencia o ausencia de calcio no está estrechamente asociada a la propensión de una placa aterosclerótica a la ruptura, y la calcificación ni es un signo de estabilidad ni de inestabilidad de una placa individual.¹³ Las placas que han presentado ruptura casi invariablemente contienen calcio, mientras que las placas erosionadas frecuentemente no están calcificadas. En la gran mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo, se puede detectar calcio coronario, y la cantidad de calcio en éstos pacientes es sustancialmente mayor que en sujetos controles sin enfermedad arterial coronaria.^{14,15,16}

Como ya se mencionó previamente el calcio coronario se correlaciona con la presencia y extensión de aterosclerosis coronaria. La ausencia de calcio coronario, descarta de ésta manera la estenosis significativa de las arterias coronarias, con un alto valor predictivo.¹⁷

Varios estudios de cohortes han mostrado que la presencia de calcio coronario en individuos asintomáticos es un parámetro pronóstico con un alto poder predictivo con

respecto al desarrollo de eventos cardiacos durante el seguimiento de 3 a 5 años.^{18,19,20,21,22,23,24,25,26} Un meta-análisis demostró que había un incremento del riesgo de 8.7 (95% de intervalo de confianza, 2.7-28.1) del desenlace combinado de infarto de miocardio no fatal, muerte o revascularización si el score de calcio estaba por arriba de la media. Similarmente hubo un incremento del riesgo de infarto de miocardio o muerte de 4.2 (95% de intervalo de confianza, 1.6-11.3).²⁷

Como un marcador de la carga aterosclerótica, se ha encontrado que la calcificación arterial coronaria es más prevalente y extensa en pacientes diabéticos comparados con individuos no diabéticos. Raggi en su estudio encontró que el promedio de score de calcio coronario en pacientes con y sin diabetes fue de 281 +/- 567 y 119 +/- 341, respectivamente ($p < 0.0001$), sin embargo en éste estudio los pacientes con diabetes tuvieron una más alta prevalencia de hipertensión y tabaquismo ($p < 0.001$) y fueron de mayor edad. En éste estudio se encontró que la mortalidad por todas las causas estaba incrementada en pacientes asintomáticos con diabetes en proporción al score de calcio detectado. Sin embargo los sujetos sin calcio coronario tienen un bajo riesgo de muerte a corto plazo aún en presencia de diabetes mellitus.²⁸ En otro estudio Schurgin encontró que los pacientes con diabetes tuvieron una más alta prevalencia de score de calcio > 400 UA (25.9%), comparados con grupos control de sujetos seleccionados de forma aleatoria (7.2%) y sujetos no diabéticos, pareados para el mismo número de factores de riesgo cardiovascular (14.4%). En éste estudio también se demostró que la calcificación coronaria afectaba más frecuentemente a la arteria descendente anterior (61.9% vs 49.6%, $p 0.027$) y circunfleja (37.4% vs 25.2%, $p 0.027$) en sujetos diabéticos comparados con no diabéticos, respectivamente.²⁹

El acúmulo de grasa abdominal visceral es uno de los más importantes factores de riesgo cardiovascular. La tomografía computada permite una evaluación precisa de la GV.^{30,31,32} La epidemia de obesidad se ha acompañado de un incremento en la prevalencia de síndrome metabólico, y este síndrome se asocia en forma importante con la esteatosis hepática no alcohólica. Las anormalidades metabólicas asociadas al hígado graso pueden contribuir a mayor riesgo cardiovascular.³³ La tomografía computada (TC) sin uso de medio de contraste permite diagnosticar la esteatosis hepática.

Teniendo en cuenta éstos datos y que en nuestro país no se cuenta con algún estudio en el que se analice el CAC mediante tomografía computada realizamos la presente investigación que analiza la relación del CAC en sujetos asintomáticos con diabetes, comparada con individuos controles no diabéticos.



OBJETIVOS

1. Evaluar la presencia y extensión de CAC en sujetos mexicanos asintomáticos cardiovasculares con diabetes mellitus tipo 2.
2. Identificar los factores de riesgo relacionados al desarrollo de CAC en población diabética mexicana.
3. Conocer la prevalencia de algunos factores de riesgo emergentes en población diabética mexicana.

HIPÓTESIS

Existe mayor prevalencia y extensión de CAC en sujetos diabéticos mexicanos comparados con controles no diabéticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

El estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA), actualmente en curso en el departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH), tiene como objetivos identificar y analizar las bases genómicas que predisponen a la enfermedad arterial coronaria (EAC), y examinar la relación de factores de riesgo tradicionales y emergentes con la aterosclerosis establecida y la forma subclínica de la enfermedad en población mexicana. El estudio incluirá 1,000 pacientes con EAC prematura (edad al momento del diagnóstico <55 años en hombres y <65 años en mujeres) y 1,000 individuos control, de ambos géneros con edad de 35 a 70 años.

Los pacientes con EAC están siendo seleccionados de la consulta externa y de los que acuden al Departamento de Hemodinámica para cateterismo diagnóstico o terapéutico. Los criterios de exclusión son evento cardiovascular agudo en los tres meses previos al estudio, presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática, renal u oncológica, distiroidismo no tratado y tratamiento con corticosteroides. De los participantes del grupo control, una parte se está seleccionando de la población que acude con fines de donación al Banco de Sangre del INCICH, el resto está siendo reclutado mediante invitación a voluntarios referidos por los donadores. Se incluyeron individuos asintomáticos en el área cardiovascular y sin historia de EAC prematura en familiares de primer grado. En el grupo control no se incluyeron individuos con historia de trastornos hepáticos, renales, oncológicos, ni aquellos con problemas tiroideos sin tratamiento o que estén recibiendo corticoesteroides. En pacientes y en controles es requisito que el sujeto de estudio y sus dos generaciones previas sean mestizos (español-amerindio) y hayan nacido en México. En ambos grupos se incluye solo un miembro por

familia que, después de conocer las características del estudio acepte participar mediante la firma del consentimiento informado. El protocolo ha sido aprobado por el Comité de Bioética del INCICH.

Hasta Enero de 2010 se habían estudiado 646 individuos control del proyecto GEA. Para el presente estudio se revisaron y eligieron todos los participantes (n=68) que presentaron valores de glucemia en ayuno ≥ 126 mg/dl o tratamiento con hipoglucemiantes (grupo DM2). Para cada participante con DM2, se seleccionaron 2 individuos con valores de glucemia en ayuno ≤ 100 mg/dl (grupo control), y se parearon por género, edad (± 1 año), e índice de masa corporal (± 1.5) para evitar el efecto confusor de éstas variables (figura 1).

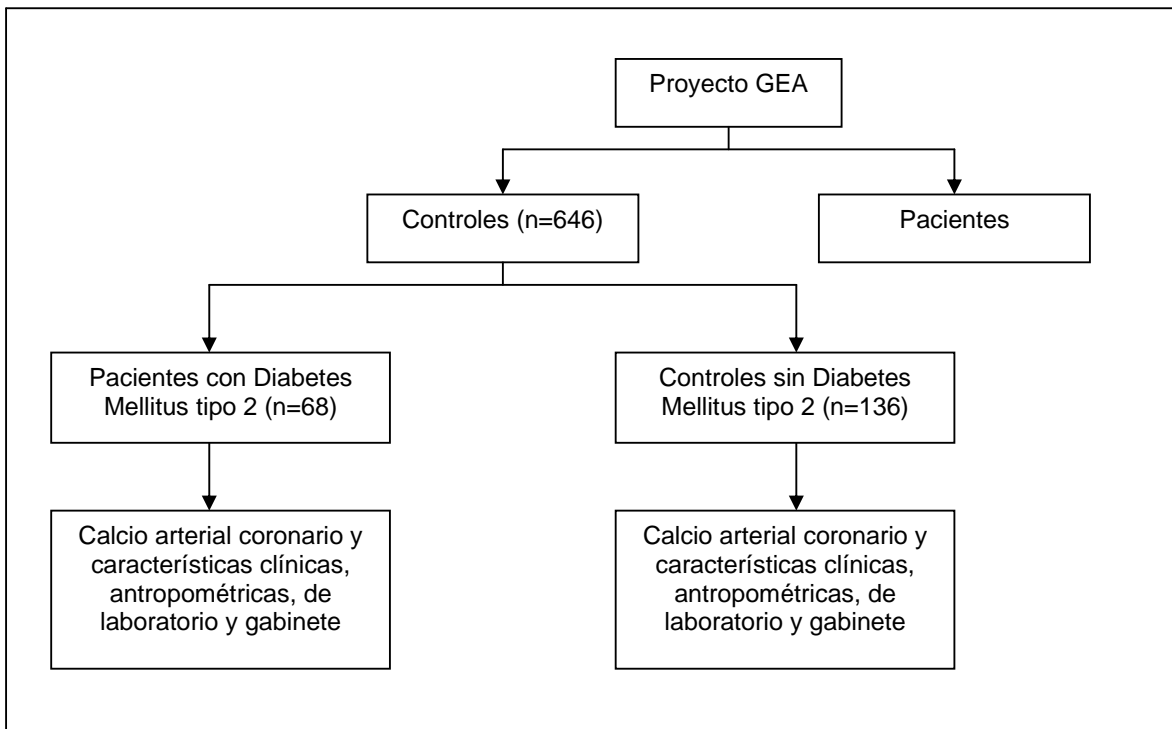


Figura 1. De los 646 sujetos del grupo control del proyecto GEA, se seleccionaron los 68 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para estudio de calcio arterial coronario y el resto de características antropométricas, clínicas, de laboratorio y gabinete. Por cada paciente fueron seleccionados 2 controles pareados para edad, género e índice de masa corporal.

Métodos Clínicos y de Laboratorio

En todos los participantes se aplicaron cuestionarios estandarizados para obtener información demográfica, nivel de escolaridad, ingreso económico, historia familiar y personal de enfermedad cardiovascular, hábitos dietarios, actividad física, consumo de alcohol y uso de medicamentos y suplementos vitamínicos. La dieta habitual durante el año previo fue evaluada utilizando un cuestionario de frecuencias de consumo, diseñado y validado en población mexicana por el Instituto Nacional de Salud Pública.¹ La actividad física se cuantificó mediante un cuestionario que proporciona información sobre frecuencia, intensidad y duración de la actividad; lo que le confiere particular utilidad para analizar la correlación con variables de riesgo cardiovascular.²

El peso se midió en una báscula calibrada y la talla utilizando un estadímetro de pared SECA 222 (Hamburgo, Alemania). El IMC fue calculado con la fórmula: peso (kg) / talla² (m). La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio, en el punto medio de la distancia entre la parte inferior de la última costilla y la cresta iliaca. La tensión arterial se midió en posición sedente, después de por lo menos cinco minutos de reposo, utilizando un esfigmomanómetro digital Welch Allyn, series 52000 (Skaneateles Falls, N.Y, E.U.A.), y el promedio de las dos últimas de tres mediciones consecutivas fue el que se utilizó en el análisis.

Análisis Bioquímicos

En ayuno de 12 horas y después de 15 minutos de reposo en posición sedente, se colectaron 45 ml de sangre venosa en tubos con y sin EDTA. Después de centrifugar en frío, el plasma y el suero fueron divididos en 20 alícuotas conservadas a -70°C para su

análisis posterior. A las alícuotas de plasma se les añadió Aprotinina (100 KIU/ml) y Benzamidina (1mM) como inhibidores de proteasas.

Las determinaciones de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y glucosa en plasma, se realizaron en muestras frescas, con un autoanalizador Hitachi 902 (Hitachi LTD Tokio, Japan), utilizando estuches enzimáticos comerciales (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania). El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se determinó mediante un método enzimático homogéneo (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania)³ y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) fue calculado con la fórmula de De Long.⁴ La exactitud y precisión de las determinaciones de colesterol total, triglicéridos, C-HDL y apo B se encuentra en constante evaluación por el Centro para el Control y Prevención de enfermedades de Atlanta, Georgia (CDC, por sus siglas en inglés). La apoproteína B (apoB), apoproteína A-I (apoA-I), alanina aminotransferasa (TGP), aspartato aminotransferasa (TGO), fosfatasa alcalina (ALP) y la gamma glutamil-transpeptidasa (GGT) se determinaron en suero con el autoanalizador Hitachi 902. Los coeficientes de variación ínter ensayo en el laboratorio son inferiores al 6%. Las concentraciones de insulina en suero se determinaron por radioinmunoanálisis (Coat-A-count; Diagnostic Products, Los Ángeles, CA). Se estimó la resistencia a la insulina empleando el método del modelo de homeostasis (HOMA-RI).

Estudio de Tomografía Axial Computada

La tomografía computada es un método validado para medir el CAC, cuantificar la GAV⁵ e identificar la presencia de la esteatosis. Se utilizó un tomógrafo multidetector de 64 canales (Somatom Sensation, 64, Forcheim, Alemania). La atenuación del hígado en la TC se determinó como el promedio de cinco mediciones realizadas en regiones de interés

de 1.0 cm² en ambos lóbulos, poniendo especial cuidado en evitar vasos suprahepáticos y portales. La atenuación del bazo se registró en una región homogénea y se utilizó como un control interno para corregir la atenuación hepática. En este estudio, la presencia de esteatosis hepática fue definida cuando la atenuación del parénquima hepático fue 10 o más unidades Hounsfield inferior a la del bazo.⁶ Para la medición de la grasa abdominal se realizó un sólo corte tomográfico a nivel del espacio intervertebral L4-L5. El área transversal total del tejido adiposo abdominal fue medida utilizando el rango de atenuación entre -190 a -30 unidades Hounsfield (UH). El área de grasa abdominal visceral (GAV) y el área de grasa abdominal subcutánea (GAS) fueron separadas mediante un trazo manual siguiendo la pared muscular abdominal. Se cuantificó la grasa abdominal total (GAT) y la GAV en cm² y la GAS se calculó restando el área de GAV del área de GAT.³²

Para el cálculo del índice de calcio se empleó el tomógrafo con una colimación de 24 x 1.2, un tiempo de rotación del gantry de 330 msec, 100 kV, 450 mAs, y sincronización cardíaca retrospectiva. El campo visual se extendió desde la carina hasta el margen inferior del corazón. Las imágenes fueron reconstruidas con un grosor de corte de 3 mm y un intervalo de 3 mm, un filtro de kernel B35f, y ventana para mediastino. Las imágenes fueron analizadas en una estación de trabajo dedicada a evaluación cardiovascular con software para cálculo de índice de calcio (Calcium Scoring, Leonardo, Siemens, Alemania). El software emplea un umbral de atenuación de 130 UH en un mínimo de 3 píxeles contiguos para la identificación de una placa calcificada. Cada área que exceda el criterio mínimo es cuantificada mediante un algoritmo desarrollado por Agatston y colaboradores⁷, en el cual cada unidad Agatston obtenida es el resultado de multiplicar el área de la lesión por un factor de densidad derivado de la máxima densidad

cuantificada en UH en dicha región. El factor de densidad es asignado en base a los siguientes parámetros: 1 para lesiones con una atenuación de 130-199 UH, 2 para lesiones con una densidad de 200-299 UH, 3 para lesiones con una máxima densidad de 300-399 UH, y 4 para lesiones con una atenuación máxima superior a las 400 UH. El índice de calcio total es obtenido de la sumatoria de cada lesión.

Definición de Factores de Riesgo Cardiovascular

La existencia de dislipidemia fue considerada con valores de CT ≥ 200 mg/dl, TG ≥ 150 mg/dl, C-HDL <40 mg/dl, C-LDL ≥ 130 mg/dl, y cuando el individuo se encontraba en tratamiento regulador de lípidos. La hipertensión arterial se definió con cifras $\geq 140/90$ mmHg o uso de medicamentos antihipertensivos. El sobrepeso fue definido como IMC de 25 a 29.9 kg/m², y la obesidad como IMC ≥ 30 kg/m². Los valores de circunferencia de cintura ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres definieron la obesidad abdominal.⁸ Un valor de glucosa en ayuno de 100 a 125 mg/dl se consideró como glucemia de ayuno alterada, mientras que los valores ≥ 126 mg/dl o el tratamiento con hipoglucemiantes definieron la presencia de diabetes mellitus tipo 2. Se consideraron fumadores, los individuos que consumen más de un cigarrillo por día.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se elaboraron con el software para Windows SPSS versión 15. (SPSS Inc., Chicago, USA). En las variables continuas se evaluó la normalidad mediante asimetría y curtosis. Los resultados son expresados como media \pm desviación estándar para variables normales, como mediana (rango intercuartil) para variables no paramétricas y como número de individuos (%) para variables categóricas, la comparación de medias, medianas y frecuencias fueron hechas con t de Student, Man U

de Whitney, y Chi cuadrada respectivamente. Para evaluar la independencia de la asociación de la diabetes, grasa visceral e hígado graso con la presencia de CAC>10, se emplearon análisis de regresión logística, primero se evaluó la asociación individual de las características antropométricas, lipídicas y bioquímicas de la población, después se elaboraron modelos de regresión logística multivariados tomando como variable dependiente la presencia de CAC>10 y como variables independientes presencia de diabetes, grasa visceral e hígado graso, ajustando por factores de riesgo tradicionales y emergentes. Todos los análisis se elaboraron en la población total y estratificada por género. Las comparaciones y modelos se consideraron significativos con $p < 0.05$ o cuando el intervalo de confianza (I.C.) excluyó la unidad.

RESULTADOS

Se estudiaron 204 individuos, 102 mujeres y 102 hombres, de los cuales 68 fueron diabéticos y 136 sujetos control pareados por edad, género e índice de masa corporal con los pacientes diabéticos. En el total de la población no hubo diferencias significativas en las características clínicas a excepción de una mayor frecuencia cardiaca observada en los sujetos diabéticos (tabla 1). En el análisis por género se observó que en las mujeres diabéticas los valores medios de circunferencia de cintura, frecuencia cardiaca y tensión arterial sistólica fueron significativamente más altos que en las mujeres del grupo control (tabla 2). En el grupo de hombres la única variable con diferencia significativa entre diabéticos y no diabéticos fue la frecuencia cardiaca, que se encontró más alta en los pacientes con diabetes (tabla 3).

	No diabéticos (n= 136)	Diabéticos (n= 68)	p
Edad (años)	59 ± 7	59 ± 7	0.97
IMC (kg/m ²)	28.6 (26.5-30.6)	28,9 (26.4-32.4)	0.489
Cintura (cm)	95.2 ±10.8	98.1 ± 11	0.087
Frecuencia cardiaca (lpm)	64 (57-68)	68 (64-74)	0.0001
PAS (mmHg)	121 (110-131)	125 (116-138)	0.079
PAD (mmHg)	75 ± 11.1	76 ± 8.7	0.791
Diagnóstico previo de diabetes	0(0)	55 (80.9%)	
Duración de la diabetes			
<1 año		2 (3.6%)	
1-5 años		24 (43.6%)	
6-10 años		17 (30.9%)	
11-15 años		4 (7.2%)	
>16 años		8 (14.5%)	

Los datos son presentados como mediana (rango intercuartil) o media (± D.E). IMC= Índice de masa corporal, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica.

	No diabéticas (n= 68)	Diabéticas (n= 34)	p
Edad (años)	60.5 ±5.8	60.5 ± 6	0.99
IMC (kg/m ²)	28.7 (26.3-31.4)	29.2 (26.7-34.2)	0.24
Cintura (cm)	91.8 ± 10.9	96.9 ± 12.2	0.035
Frecuencia cardiaca (lpm)	64 (58-67)	67 (64-73)	0.004
PAS (mmHg)	120 (106-128)	125 (116-154)	0.02
PAD (mmHg)	72 ± 9.5	74 ± 8.3	0.267
Diagnóstico previo de diabetes	0(0)	29 (85.3%)	
Duración de la diabetes			
<1 año		1 (3.4%)	
1-5 años		12 (41.4%)	
6-10 años		10 (34.5%)	
11-15 años		3 (10.3%)	
>16 años		3 (10.3%)	

Los datos son presentados como mediana (rango intercuartil) o media (± D.E). IMC= Índice de masa corporal, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica.

Tabla 3. Características clínicas de los hombres estudiados			
	No diabéticos (n= 68)	Diabéticos (n= 34)	p
Edad (años)	59 ± 7	59 ± 7	0.97
IMC (kg/m ²)	28.6 (26.5-30.6)	28.9 (26.4-32.4)	0.489
Cintura (cm)	95.2 ±10.8	98.1 ± 11	0.087
Frecuencia cardiaca (lpm)	64 (57-68)	68 (64-74)	0.0001
PAS (mmHg)	124 (112-140)	124 (116-130)	0.82
PAD (mmHg)	79 ± 11.3	78 ± 8.7	0.55
Diagnóstico previo de diabetes	0 (0)	26 (76.5%)	
Duración de la diabetes			
<1 año		1 (3.8%)	
1-5 años		12 (46.1%)	
6-10 años		7 (26.9%)	
11-15 años		1 (3.8%)	
>16 años		5 (19.2%)	
Los datos son presentados como mediana (rango intercuartil) o media (± D.E). IMC= Índice de masa corporal, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica.			

Antes del estudio se conocían con diagnóstico de diabetes mellitus 55 personas (80.9%), mientras que el resto fue diagnosticado a partir de los análisis realizados en el estudio. De los sujetos conocidos previamente con diabetes mellitus la mayoría tenía un tiempo de evolución de 1 a 10 años (42.6% de 1 a 5 años y 31.5% de 6 a 10 años) (tabla 1). En el análisis por género (tablas 2 y 3) se encontró que de las mujeres con diabetes, el 85.3% ya se conocían con el diagnóstico previo al estudio y el resto fueron diagnosticados durante el estudio, mientras que en los hombres sólo el 76.5% se conocían con el diagnóstico de diabetes y el resto fueron diagnosticados durante el estudio.

Los valores del perfil lipoproteico, apolipoproteínas, ácido úrico, glucosa, enzimas hepáticas, grasa abdominal subcutánea y visceral y de calcificación coronaria, se muestran en la tabla 4. En comparación con los sujetos del grupo control, los pacientes con diabetes tuvieron niveles significativamente más altos de triglicéridos, mayor resistencia a la insulina manifestada por valores significativamente más altos de HOMA-RI. En cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático se encontró que la población diabética tenía niveles significativamente más elevados de TGP y de GGT que el grupo control. En la evaluación de la grasa abdominal se encontraron niveles significativamente más elevados de grasa visceral en el grupo de diabéticos comparados con el grupo control, no habiendo diferencia significativa en la grasa total y en la grasa subcutánea. Finalmente en el estudio tomográfico de las arterias coronarias el promedio (\pm DE) de score de CAC en los sujetos diabéticos fue de 77 ± 252 UA, comparado con 27 ± 85 UA en aquellos sin diabetes, sin lograr alcanzar significado estadístico. Los pacientes diabéticos mostraron valores más altos de CAC en las cuatro subdivisiones de calcificación coronaria, pero la diferencia no alcanzó significado estadístico.

El análisis por género de la población estudiada reveló que en las mujeres diabéticas persistió la diferencia significativa encontrada en la población total en cuanto a niveles más altos de triglicéridos y de resistencia a la insulina manifestada por HOMA-RI (tabla 5); mientras que en los hombres sólo hubo diferencia estadísticamente significativa en el valor de HOMA-RI (tabla 6).

En las mujeres se mantuvo también la diferencia estadísticamente significativa encontrada en la población total de niveles más elevados en diabéticos de TGP y GGT, además presentaron también valores más altos de fosfatasa alcalina. En los hombres

sólamente hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de GGT con valores más altos en el grupo de diabéticos comparado con el grupo control (tabla 6). Además en los hombres diabéticos el nivel de ácido úrico en sangre fue más bajo comparado con los no diabéticos, siendo la diferencia estadísticamente significativa (tabla 6).

Tabla 4. Características bioquímicas y de imagen en los dos grupos estudiados			
	No diabéticos (n= 136)	Diabéticos (n= 68)	p
C-LDL	128 (110-194)	123 (97-135)	0.074
C-HDL	45 (36-55)	41 (37-46)	0.118
Triglicéridos	157 (116-194)	183 (140-227)	0.01
HOMA-RI	1.2 (0.6-1.9)	3.3 (2.1-6.1)	0.0001
Glucosa	90 (88-95)	148 (119-208)	0.0001
Apolipoproteína B	104 ±28	107 ±26	0.563
Apolipoproteína A	150 (131-168)	142 (124-168)	0.263
CT/C-HDL	4.3 (3.6-5.3)	4.6 (3.7-5.3)	0.539
Ácido úrico	5.7 (4.5-6.8)	5.3 (4.1-6.4)	0.15
Creatinina	0.86 (0.75-1.5)	0.81 (0.71-0.93)	0.058
TGP	22 (17-28)	24 (17- 44)	0.047
TGO	24 (21-29)	24 (20-32)	0.962
Fosfatasa alcalina	79 (69-94)	88 (69-117)	0.055
GGT	27 (18-38)	36 (24-57)	0.005
Grasa subcutánea abdominal	298 (198-370)	258 (187-380)	0.463
Grasa visceral abdominal	161 (124-205)	186 (142-228)	0.032
Grasa total abdominal	472 (362-557)	446 (362-578)	0.837
CAC (media)	27 ± 85	77 ± 252	0.119
CAC (mediana)	0 (0-5)	0 (0-30)	0.175
CAC 0	86 (63.2)	38 (55.8)	0.311
CAC 1-10	21 (15.4)	5 (7.4)	0.102
CAC 11-100	19 (14)	17 (25)	0.051
CAC 101-400	8 (5.9)	4 (5.9)	1
CAC > 400	2 (1.5)	4 (5.9)	0.079

Los datos son presentados como mediana (rango intercuartil), media (± D.E) o número de pacientes (%). C-LDL = Lipoproteína de baja densidad, C-HDL = Lipoproteína de alta densidad, HOMA-RI = Modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés homeostasis model assessment of insulin resistance), TG = Triglicéridos, CT = Colesterol total, TGP = Transaminasa glutámico pirúvica, TGO = Transaminasa glutámico oxalacética, GGT = Gamma glutamil transpeptidasa, CAC = Calcificación arterial coronaria.

En el estudio de imagen para la grasa abdominal, el área de grasa visceral fue significativamente más alta en las mujeres diabéticas que en el grupo control y no hubo diferencias en la grasa subcutánea y grasa total (tabla 5); mientras que en los hombres las diferencias en éstos depósitos de grasa no fueron estadísticamente significativas (tabla 6).

Tabla 5. Características bioquímicas y de imagen en las mujeres estudiadas			
	No diabéticas (n= 68)	Diabéticas (n= 34)	p
C-LDL	127 (109-147)	123 (98-136)	0.28
C-HDL	51 (42-60)	42 (38-58)	0.06
Triglicéridos	146 (116-179)	178 (142-214)	0.002
HOMA-RI	1.1 (0.6-2.1)	3 (2-5.3)	0.0001
Glucosa	88 (81-93)	138 (113-198)	0.0001
Apolipoproteína B	106 ±28	104 ± 28	0.745
Apolipoproteína A	157 (134-175)	161 (144-181)	0.768
CT/C-HDL	5 (3.9-5.6)	4.7 (3.8-5.6)	0.18
Ácido úrico	4.7 (4.1-5.5)	5.1 (3.7-6.3)	0.519
Creatinina	0.76 (0.69-0.82)	0.72 (0.65-0.78)	0.115
TGP	19 (15-25)	24 (17-36)	0.018
TGO	24 (21-28)	24 (20-30)	0.695
Fosfatasa alcalina	84 (75-102)	104 (86-125)	0.013
GGT	20 (16-32)	27 (20-45)	0.033
Grasa subcutánea abdominal	343 (259-402)	362 (254-413)	0.88
Grasa visceral abdominal	146 (117-176)	178 (141-200)	0.01
Grasa total abdominal	485 (383-585)	553 (396-620)	0.24
CAC (media)	12.7 ± 48.4	101.7 ± 336	0.135
CAC (mediana)	0 (0-0)	0 (0-19.8)	0.1
CAC 0	53 (77.9)	22 (64.7)	0.153
CAC 1-10	8 (11.8)	2 (5.9)	0.346
CAC 11-100	4 (5.9)	6 (17.6)	0.06
CAC 101-400	3 (4.4)	1 (2.9)	0.718
CAC > 400	0 (0)	3 (8.8)	0.013

Los datos son presentados como mediana (rango intercuartil), media (± D.E) o número de pacientes (%). C-LDL = Lipoproteína de baja densidad, C-HDL = Lipoproteína de alta densidad, HOMA-IR = Modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés homeostasis model

assessment of insulin resistance), TG = Triglicéridos, CT = Colesterol total, TGP = Transaminasa glutámico pirúvica, TGO = Transaminasa glutámico oxalacética, GGT = Gamma glutamil transpeptidasa, CAC = Calcificación arterial coronaria.

El promedio (\pm DE) de score de CAC en las mujeres con diabetes fue de 101 ± 336 UA, comparado con 12 ± 48 UA, en aquellas sin diabetes, sin lograr alcanzar significado estadístico; mientras que en los hombres con diabetes en promedio (\pm DE) de score de calcio fue de 52 ± 123 UA, comparado con 41 ± 109 UA en los controles, sin lograr alcanzar significado estadístico. La calcificación coronaria en el nivel de > 400 UA fue significativamente más prevalente en las mujeres con diabetes que en sus respectivos controles (tabla 5). En contraste, la prevalencia de los diferentes grados de calcificación coronaria no mostró diferencias entre los hombres con y sin diabetes (tabla 6).

En relación a los factores de riesgo cardiovascular (tabla 7) se encontraron prevalencias altas de sobrepeso (48.5%) y obesidad (36.8%) en el grupo de pacientes con diabetes. Por diseño del estudio, en el que pacientes diabéticos y controles fueron pareados por IMC, el grupo control también mostró prevalencias altas de sobrepeso (52.2%) y obesidad (30.9%). Las prevalencias de obesidad abdominal, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, dislipidemia aterogénica, tabaquismo y de la elevación de los índices CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL y TG/CHDL fueron mayores en el grupo con diabetes pero las diferencias no alcanzaron significado estadístico. En los pacientes con diabetes la prevalencia de esteatosis hepática determinada por tomografía, fue significativamente más alta que en los sujetos sin diabetes (38.3 vs 19.9, $p= 0.005$). Igualmente, el estudio de la calcificación coronaria mostró que 36.8% de los diabéticos tenían $CAC \geq 10$ en comparación con 21.3% ($p= 0.018$) observado en el grupo control.

Tabla 6. Características bioquímicas y de imagen en los hombres estudiados			
	No diabéticos (n= 68)	Diabéticos (n= 34)	p
C-LDL	124 (88-133)	129 (109-143)	0.14
C-HDL	40 (36-44)	39 (34-47)	0.83
Triglicéridos	185 (113-263)	160 (117-220)	0.35
HOMA-RI	1.3 (0.7-1.9)	3.4 (2.4-6.2)	0.0001
Glucosa	92 (86-95)	158 (126-214)	0.0001
Apolipoproteína B	108 ±24	105 ±28	0.681
Apolipoproteína A	133 (119-156)	140 (125-155)	0.757
CT/C-HDL	3.93 (3.4-4.6)	4.35 (3.4-5.1)	0.54
Ácido úrico	6.6 (5.8-7.7)	5.9 (4.8-6.8)	0.011
Creatinina	1.0 (0.91-1.1)	0.93 (0.84-1.02)	0.076
TGP	25 (19-31)	29 (17-45)	0.382
TGO	25 (21-30)	24 (20-34)	0.743
Fosfatasa alcalina	73 (64-91)	72 (60-96)	0.886
GGT	28 (22-45)	47 (32-67)	0.019
Grasa subcutánea abdominal	263 (187-306)	210 (154-260)	0.120
Grasa visceral abdominal	175 (147-229)	207 (151-241)	0.56
Grasa total abdominal	448 (334-544)	410 (335-520)	0.42
CAC (media)	41.9 ± 109.7	52.3 ± 123	0.66
CAC (mediana)	1.5 (0-29.7)	3.9 (0-47.1)	0.67
CAC 0	33 (48.5)	16 (47.1)	0.889
CAC 1-10	13 (19.1)	3 (8.8)	0.178
CAC 11-100	15 (22.1)	11 (32.4)	0.261
CAC 101-400	5 (7.4)	3 (8.8)	0.795
CAC > 400	2 (2.9)	1 (2.9)	1.0

Los datos son presentados como mediana (rango intercuartil), media (± D.E) o número de pacientes (%). C-LDL = Lipoproteína de baja densidad, C-HDL = Lipoproteína de alta densidad, HOMA-IR = Modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés homeostasis model assessment of insulin resistance), TG = Triglicéridos, CT = Colesterol total, TGP = Transaminasa glutámico pirúvica, TGO = Transaminasa glutámico oxalacética, GGT = Gamma glutamil transpeptidasa, CAC = Calcificación arterial coronaria.

Tabla 7. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población total estudiada			
	No Diabetes (n= 136)	Diabetes (n= 68)	p
	Número (%)	Número (%)	
Peso normal (IMC <25)	23 (16.9)	10 (14.7)	0.426
Sobrepeso (IMC 25-30)	71 (52.2)	33 (48.5)	0.364
Obesidad (IMC >30)	42 (30.9)	25 (36.8)	0.246
Obesidad abdominal (H ≥90 cm, M ≥80 cm)	112 (82.4)	62 (91.2)	0.093
Hipertensión arterial (>140/90 mmHg o en tratamiento antihipertensivo)	41 (30.1)	30 (44.1)	0.048
Hipercolesterolemia (>200 mg/dl)	64 (47.1)	28 (41.2)	0.426
Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl)	72 (52.9)	45 (66.2)	0.072
Hipoalfalipoproteinemia + hipertrigliceridemia	42 (30.9)	28 (41.2)	0.144
CT/C-HDL >4.5	66 (48.5)	37 (54.4)	0.428
C-LDL/C-HDL >3	50 (36.8)	27 (39.7)	0.683
Hígado graso	27 (19.9)	26 (38.2)	0.005
Tabaquismo	22 (16.2)	12 (17.6)	0.79
CAC ≥ 10	29 (21.3%)	25 (36.8%)	0.018
Prueba estadística χ^2 . IMC = Índice de masa corporal, H = Hombres, M = Mujeres, CT = Colesterol total, C-HDL = Lipoproteína de alta densidad, C-LDL = Lipoproteína de baja densidad, TG = Triglicéridos, CAC = Calcificación arterial coronaria.			

Los factores de riesgo cardiovascular en el género femenino se muestran en la tabla 8. Con excepción del sobrepeso, la hipercolesterolemia y el hábito de fumar, todos los factores analizados se observaron con mayor frecuencia en el grupo con diabetes. Sin embargo, la diferencia con significado estadístico se encontró solamente para la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia, la dislipidemia aterogénica, la relación TG/C-HDL y la esteatosis hepática. Se hace notar que ésta última anomalía se observó en casi la mitad de los sujetos con diabetes. La calcificación coronaria de grado igual o mayor a 10 UA fue casi tres veces más frecuente en el grupo diabético que en el grupo control (29.4 vs 10.3, $p= 0.015$).

Tabla 8. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las mujeres estudiadas			
	No Diabetes (n= 68)	Diabetes (n= 34)	p
	Número (%)	Número (%)	
Peso normal (IMC <25)	13 (19.1)	4 (11.8)	0.348
Sobrepeso (IMC 25-30)	31 (45.6)	15 (44.1)	0.88
Obesidad (IMC >30)	24 (35.3)	15 (44.1)	0.387
Obesidad abdominal (H ≥90 cm, M ≥80 cm)	58 (85.3)	32 (94.1)	0.192
Hipertensión arterial (>140/90 mmHg o en tratamiento antihipertensivo)	17 (25)	19 (55.9)	0.02
Hipercolesterolemia (>200 mg/dl)	35 (51.5)	15 (44.1)	0.484
Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl)	32 (47.1)	23 (67.6)	0.049
Hipoalfalipoproteinemia + hipertrigliceridemia	15 (22.1)	17 (50)	0.004
CT/C-HDL >4.5	23 (33.8)	16 (47.1)	0.195
C-LDL/C-HDL >3	14 (20.6)	12 (35.3)	0.108
Hígado graso	9 (13.2)	16 (47.1)	0.0001
Tabaquismo	10 (14.7)	3 (8.8)	0.401
CAC ≥ 10	7 (10.3)	10 (29.4)	0.015
Prueba estadística χ^2 . IMC = Índice de masa corporal, H = Hombres, M = Mujeres, CT = Colesterol total, C-HDL = Lipoproteína de alta densidad, C-LDL = Lipoproteína de baja densidad, TG = Triglicéridos, CAC = Calcificación arterial coronaria.			

En notable contraste a lo observado en el sexo femenino, en los hombres (tabla 9) las diferencias en las prevalencias de factores de riesgo entre pacientes con diabetes y el grupo control, fueron de proporciones menores y en ninguna variable hubo significado estadístico.

Tabla 9. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los hombres estudiados			
	No Diabetes (n= 68)	Diabetes (n= 34)	p
	Número (%)	Número (%)	
Peso normal (IMC <25)	10 (14.7)	6 (17.6)	0.426
Sobrepeso (IMC 25-30)	40 (58.8)	18 (52.9)	0.364
Obesidad (IMC >30)	18 (26.5)	10 (29.4)	0.246
Obesidad abdominal (H ≥90 cm, M ≥80 cm)	54 (79.4)	30 (88.2)	0.27
Hipertensión arterial (>140/90 mmHg o en tratamiento antihipertensivo)	24 (35.3)	11 (32.4)	0.77
Hipercolesterolemia (>200 mg/dl)	29 (42.6)	13 (38.2)	0.67
Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl)	40 (58.8)	22 (64.7)	0.566
Hipoalfalipoproteinemia + hipertrigliceridemia	27 (39.7)	11 (32.4)	0.469
CT/C-HDL >4.5	43 (63.2)	21 (61.8)	0.885
C-LDL/C-HDL >3	36 (52.9)	15 (44.1)	0.401
Hígado graso	18 (26.5)	10 (29.4)	0.754
Tabaquismo	12 (17.6)	9 (26.5)	0.299
CAC ≥ 10	22 (32.4)	15 (44.1)	0.244
Prueba estadística χ^2 . IMC = Índice de masa corporal, H = Hombres, M = Mujeres, CT = Colesterol total, C-HDL = Lipoproteína de alta densidad, C-LDL = Lipoproteína de baja densidad, TG = Triglicéridos, CAC = Calcificación arterial coronaria.			

El análisis de la frecuencia con que están afectados los diferentes vasos de la red coronaria en la población total estudiada se muestra en la tabla 10 y en la figura 2. El patrón de frecuencia de afectación fue similar en pacientes con diabetes y en sujetos control. El vaso más frecuentemente afectado fue la descendente anterior, seguida de la coronaria derecha, la circunfleja y el tronco. En comparación con los controles, los pacientes diabéticos mostraron prevalencias de afectación significativamente más altas en el tronco, la circunfleja y la arteria coronaria derecha.

Tabla 10. Prevalencia de calcificación por arterias coronarias en la población total estudiada

Arteria	No diabetes (n= 136)	Diabetes (n= 68)	<i>p</i>
Tronco	9 (6.6%)	11 (16.20%)	0.03
Descendente Anterior	41 (30.1%)	24 (35.30%)	0.457
Circunfleja	22 (16.2%)	20 (29.40%)	0.028
Coronaria derecha	27 (19.9%)	22 (32.40%)	0.049

Prueba estadística: chi cuadrada.

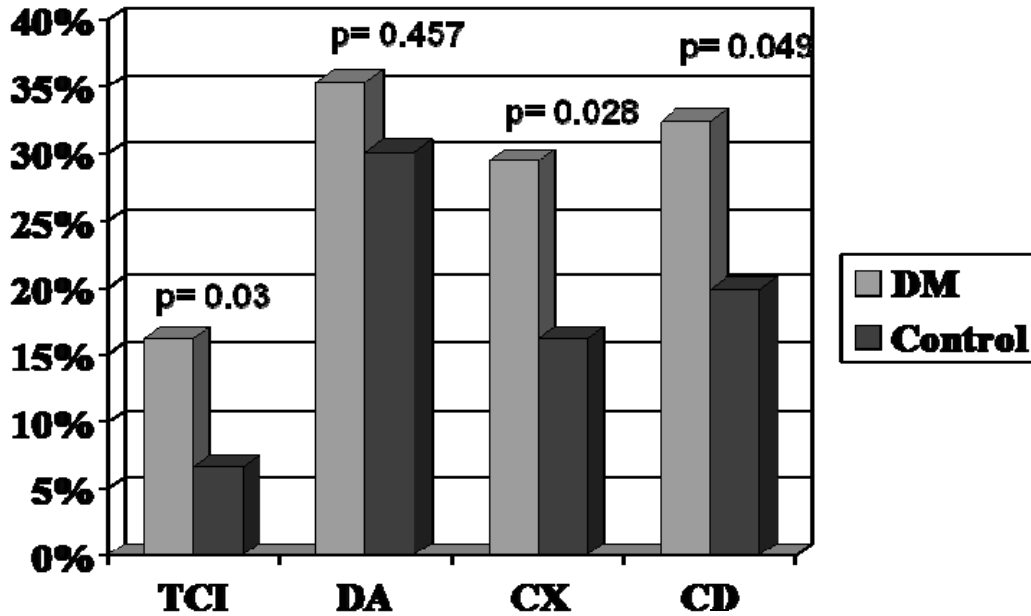


Figura 2. Prevalencia de calcificación en las arterias coronarias de la población estudiada. Se encontró una mayor prevalencia de calcificación de las arterias coronarias en pacientes diabéticos comparados con el grupo control, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa para el tronco de la coronaria izquierda, circunfleja y coronaria derecha. DM= Diabetes mellitus, TCI= Tronco de la arteria coronaria izquierda, DA= Arteria descendente anterior, CX= Arteria circunfleja, CD= Arteria coronaria derecha.

Al analizar por género se observó que tanto en mujeres (tabla 11, figura 3) como en hombres (tabla 12, figura 4) se observó el patrón de afectación encontrado en la población total. Sin embargo, en las mujeres pero no en los hombres las frecuencias con que se encontraron afectados el tronco, la circunfleja y la coronaria derecha fueron más altas en el grupo con diabetes que en las mujeres control, siendo las diferencias estadísticamente significativas, lo que indica que el impacto de la diabetes sobre la enfermedad arterial coronaria es más adverso en el sexo femenino.

Arteria	No diabetes (n= 68)	Diabetes (n= 34)	<i>p</i>
Tronco	2 (2.9%)	6 (17.6%)	0.009
Descendente Anterior	13 (19.1%)	10 (29.4%)	0.241
Circunfleja	4 (5.9%)	8 (23.5%)	0.009
Coronaria derecha	6 (8.8%)	9 (26.5%)	0.034

Prueba estadística: chi cuadrada.

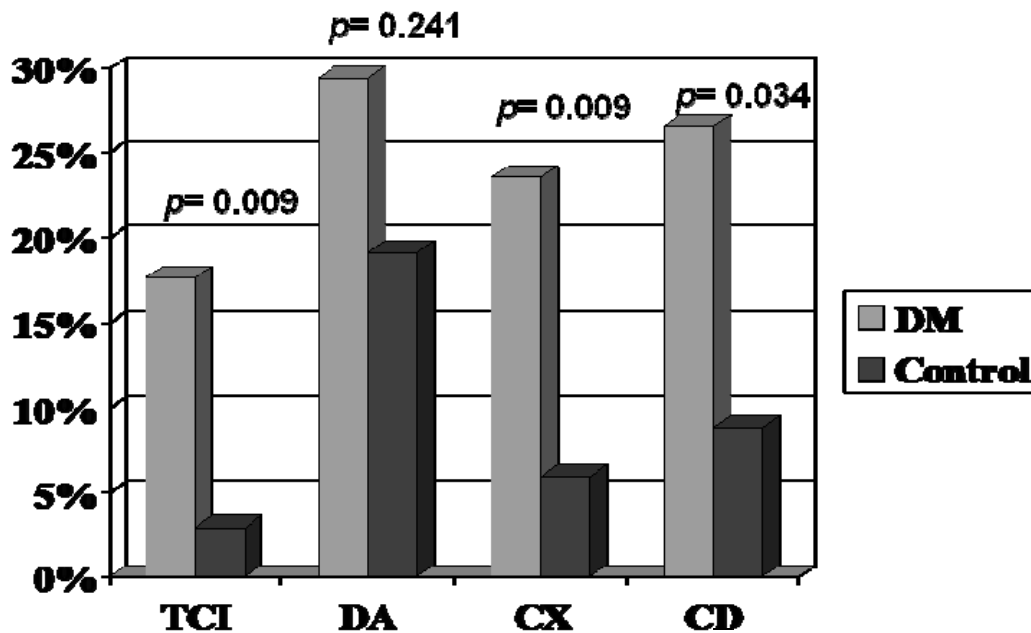


Figura 3. Prevalencia de calcificación en las arterias coronarias de las mujeres estudiadas. Se encontró una mayor prevalencia de calcificación de las arterias coronarias en pacientes diabéticas comparadas con el grupo control, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa para el tronco de la coronaria izquierda, circunfleja y coronaria derecha. DM= Diabetes mellitus, TCI= Tronco de la arteria coronaria izquierda, DA= Arteria descendente anterior, CX= Arteria circunfleja, CD= Arteria coronaria derecha.

Tabla 12. Prevalencia de calcificación por arterias coronarias en los hombres estudiados

Arteria	No diabetes (n= 68)	Diabetes (n= 34)	<i>p</i>
Tronco	7 (10.3%)	5 (14.7%)	0.514
Descendente Anterior	28 (41.2%)	14 (41.2%)	0.999
Circunfleja	18 (26.5%)	12 (35.3%)	0.357
Coronaria derecha	21 (30.9%)	13 (38.2%)	0.508

Prueba estadística: chi cuadrada.

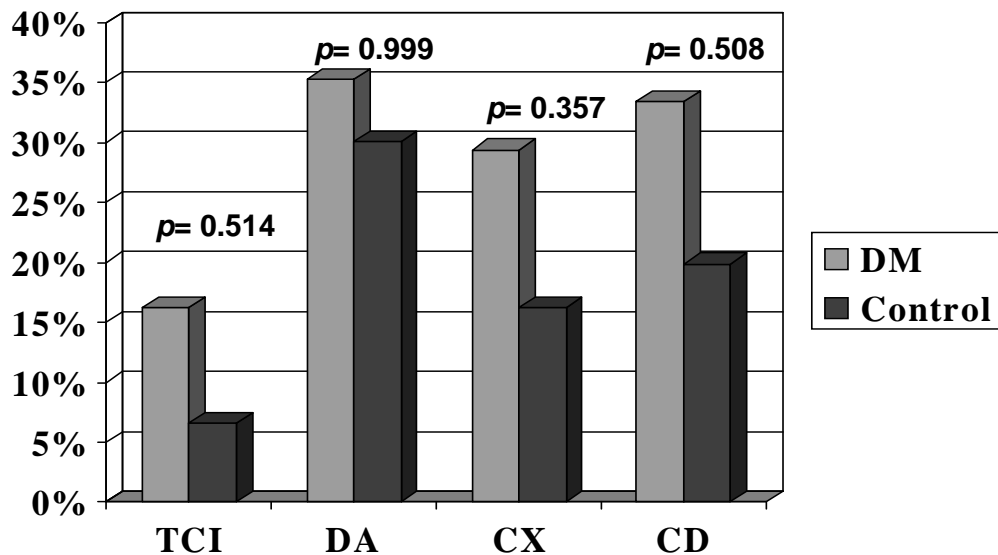


Figura 4. Prevalencia de calcificación en las arterias coronarias de los hombres diabéticos estudiados. A pesar de encontrarse mayor prevalencia de calcificación coronaria en pacientes diabéticos comparados con el grupo control, esta diferencia no fue estadísticamente significativa para ninguna de las arterias coronarias. DM= Diabetes mellitus, TCI= Tronco de la arteria coronaria izquierda, DA= Arteria descendente anterior, CX= Arteria circunfleja, CD= Arteria coronaria derecha.

DISCUSIÓN

Entre los factores asociados a la presencia de CAC se encuentran la edad, el género y el IMC²³. El presente estudio investigó la prevalencia de aterosclerosis subclínica, evaluada por la presencia de CAC en población diabética sin historia familiar de enfermedad arterial coronaria (EAC) prematura y sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular. Por cada paciente con diabetes se estudiaron dos sujetos control cuidadosamente pareados por edad, género e IMC para eliminar los efectos confusores de éstos factores sobre el CAC. Los resultados mostraron que aunque la prevalencia de calcificación coronaria (CAC >0.0) y los valores medios de CAC fueron más altos tanto en el grupo total como en hombres y mujeres con diabetes que en los sujetos control, las diferencias no alcanzaron significado estadístico. Éstos datos difieren con los encontrados en otros estudios.^{9, 28} Nosotros encontramos que los hombres con diabetes mellitus tuvieron una media de score de CAC de 52 ± 123 UA y el grupo control 41 ± 109 UA, mientras que en las mujeres fue de 101 ± 336 UA y 12 ± 48 UA, respectivamente. En el estudio de Hoff⁹ la media de score de CAC fue 346 ± 749 UA en hombres diabéticos, en comparación con 127 ± 359 UA en el grupo control y en mujeres diabéticas de 142 ± 479 UA, en comparación con 52 ± 219 UA en el grupo control. En otro estudio,²⁸ Raggi encontró una media de score de CAC para sujetos con y sin diabetes de 281 ± 567 UA y 119 ± 341 UA, respectivamente ($p < 0.0001$); mientras que nuestros valores fueron 77 ± 252 y 27 ± 85 UA, respectivamente. A pesar de estas diferencias con estudios previos,^{9, 28} probablemente debidas a diferencias en la muestra y características

de los pacientes estudiados, nuestro estudio confirma que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen depósitos de CAC más extensos demostrados por tomografía computada que los sujetos sin diabetes. La ausencia de significado estadístico en las diferencias observadas entre pacientes y sujetos control, muy probablemente son debidas a insuficiente poder estadístico.

En un estudio reciente de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tomografía computada Anand¹¹ encontró una distribución de score de CAC de 0 UA en 47%, de 1 a 10 UA en 9%, de 11 a 100 UA en 23%, de 101-400 UA en 14% y de >400 UA en 7%. Éstos resultados son similares a los encontrados en nuestra serie de pacientes, en quienes se observó CAC de 0 UA en 55.9%, de 1 a 10 UA en 7.4%, de 11 a 100 UA en 25%, de 101 a 400 UA en 5.9% y de >400 UA en 5.9%.

Con respecto a la prevalencia de calcificación en las diferentes arterias coronarias, nuestros resultados también son diferentes a los previamente referidos en la literatura.²⁹ En el presente estudio, la prevalencia de CAC en el tronco de la arteria coronaria izquierda fue de 16.2%, en arteria descendente anterior de 35.3%, en arteria circunfleja de 29.4% y en arteria coronaria derecha de 32.4% para pacientes diabéticos, mientras que en el grupo control las prevalencias fueron: en tronco fue de 6.6%, descendente anterior de 30.1%, circunfleja de 16.2% y coronaria derecha de 19.9. En el estudio de Schurgin²⁹ la prevalencia y distribución de CAC en las arterias coronarias en hombres y mujeres diabéticos fue: tronco 10.1%, descendente anterior 61.9%, circunfleja 37.4% y coronaria derecha 40.3%, mientras que en el grupo control tronco 14.4%, descendente anterior 49.6%, circunfleja 25.2% y coronaria derecha 37.4%. En ese estudio no se hizo subanálisis por género, por lo que no es comparable con el nuestro.

La mayor afección de las arterias coronarias observada en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con su contraparte no diabética, muy probablemente es un reflejo de la pérdida de protección inherente a su género contra la aparición y progresión de la enfermedad arterial coronaria producida por la diabetes.^{8, 9, 10, 11} Sin embargo es importante hacer notar que a diferencia de los hombres, las mujeres con diabetes tuvieron un perfil de riesgo coronario más adverso, consistente en prevalencias más altas de hipertensión arterial, triglicéridos elevados, dislipidemia aterogénica y de hígado graso, en comparación con las mujeres sin diabetes. Se ha informado que cuando las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 presentan enfermedad arterial coronaria clínica tienen peor pronóstico de supervivencia que pacientes sin diabetes mellitus tipo 2.²⁹ La aterosclerosis multivascular frecuentemente está presente antes de que ocurran los síntomas y por consiguiente antes de la institución del tratamiento.⁸ Por consiguiente de acuerdo a los resultados informados en la literatura y en éste estudio, resulta aconsejable contar con éste parámetro en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 asintomáticos, con el fin de estratificar precozmente el riesgo cardiovascular en ellos, lo que beneficiaría en un tratamiento agresivo más temprano, particularmente en las mujeres.

El inicio de la hiperglucemia en los casos con síndrome metabólico parece acelerar la aterogénesis¹ y los pacientes con resistencia a la insulina con frecuencia tienen obesidad abdominal. Teniendo esto presente y de acuerdo a los resultados de nuestro estudio en el que se encontró una fuerte asociación entre la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina evaluada por el HOMA-RI y mayor prevalencia de grasa visceral abdominal, su hallazgo podría justificar el inicio de tratamiento más intenso para el control

de los factores de riesgo cardiovascular, debido a la alta incidencia de CAC en éstos pacientes.

Existen limitaciones del estudio. La más importante fue el pequeño número de sujetos en cada grupo que imposibilitó la separación por categorías de edad y por años de evolución del diagnóstico de diabetes. Otra limitación que requiere ser considerada fue la falta de búsqueda intencionada del grado de control de la diabetes mellitus así como de complicaciones crónicas de la enfermedad y su asociación con los distintos grados de CAC. Una fortaleza de nuestro estudio es el pareamiento que se hizo por género, edad e IMC. Nuestro estudio sienta las bases para la realización de estudios con mayor número de pacientes y de seguimiento de la progresión de la CAC, así como para estudios de intervención riesgo tradicionales y emergentes.

CONCLUSIONES

Existe mayor prevalencia y extensión de CAC en población mexicana con diabetes mellitus tipo 2 comparados con sujetos sin la enfermedad. Adicionalmente a la diabetes y probablemente como consecuencia de la misma enfermedad existen otros factores de riesgo que contribuyen a la mayor presencia de CAC en éstos pacientes como son la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia aterogénica, la resistencia a la insulina y el hígado graso.

REFERENCIAS

- ¹ Zimmet P, Alberti KG, et al. *Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature* 2001;414:782-787.
- ² King H, Aubert RE, et al. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
- ³ Arredondo A, Zúñiga A. *Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle income countries: the mexican case. Diabetes Care* 2004;27,1.
- ⁴ National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). *NHLBI Fac. book fiscal year 1997. Bethesda, MD: NHLBI, 1998.*
- ⁵ Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. *Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. Circulation* 2000;102:3137-3147.
- ⁶ American Diabetes Association. *Consensus statement: role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care* 1993;16:72-78.
- ⁷ Haffner SM, Lehto S, et al. *Mortality from coronary heart disease in subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med* 1998;339:229-234.
- ⁸ Gruñid SM, Benjamín IJ, et al. *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation* 1999;100:1134-46.
- ⁹ Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, et al. *The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. J Am Coll Cardiol* 2003;41:1008-12.
- ¹⁰ Hayden MJ, Reaven PD. *Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. Curr Opin Lipidol* 2000;11:519-528.
- ¹¹ Anand DV, Lim E, et al. *Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes: Role of glycemic control and inflammatory/vascular calcification markers. J Am Coll Cardiol* 2007;50:2218-2225.
- ¹² Sangiorgi G, Rumberg JA, Severson A, et al. *Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in*

humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-133.

¹³ Burke AP, Virmani R, et al. 34th Bethesda conference: Task Force #2-What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1874-1886.

¹⁴ Pohle K, Ropers D, et al. Coronary calcifications in young patients with first, unheralded myocardial infarction: A risk factor-matched analysis by electron beam tomography. *Heart* 2003;89:625.

¹⁵ Raggi P, Callister TQ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000;101:850-855.

¹⁶ Schmermund A, Schwartz RS, et al. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age fifty: Histopathologic comparison with "healthy" subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001;155:449.

¹⁷ Greenland P, Bonow RO, et al. ACCF/AHA 2007 Clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. *Circulation* 2007;115:402.

¹⁸ Arad Y, Spadaro LA, et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1253-1260.

¹⁹ Park R, Detrano R, et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation* 2002;106:2073.

¹ Vliegenthart R, Oudkerk M, et al. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002;106:2073.

²⁰ Wong ND, Hsu JC, et al. Coronary artery calcium evaluation by electron-beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2000;86:495.

²¹ Kondos GT, Hoff JA, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and coronary events: A 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003;107:2571.

²² Church TS, Levine BD, et al. Coronary artery calcium score, risk factors, and incident coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007;190:224.

- ²³ Taylor AJ, Bindeman J, et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: Mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) Project. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:807.
- ²⁴ Greenland P, LaBree, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210.
- ²⁵ Arad Y, Goodman KJ, et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: The St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:158.
- ²⁶ O'Malley PG, Taylor AJ, et al. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic patients. *Am J Cardiol* 2000;85:945.
- ²⁷ Raggi P, Shaw LJ, et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663-1669.
- ²⁸ Schurgin S, Rich S, et al. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:335-338.
- ²⁹ Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. Novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983;7:437-45.
- ³⁰ Sjöström L, Kvist H, Cederblad A, Tylén U. Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium. *Am J Physiol* 1986;250:736-45.
- ³¹ Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tylén U, Sjöström L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1351-61.
- ³² Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
- ³³ Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Pública Mex* 1998;40:133-40.
- ³⁴ Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 1982;36:936-42.

- ³⁵ Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, et al. Direct measurement of High Density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated α -cyclodextrin. *Clin Chem* 1995;41:717-723.
- ³⁶ De Long D, De Long E, Wood P, Lippel K, Rifkind BM . A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low- density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 1986;256:2372-2377.
- ³⁷ Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS, Moselewski F, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Comparison of anthropometric, area and volume based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *Int J Obes* 2007;31:500-506.
- ³⁸ McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, Bowden DW, Freedman BI, Register TC, Hsu FC, Lohman KK, Weinberg RB, Wagenknecht LE. **Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study.** *Am J Gastroenterol* 2008;103(12):3029-3035.
- ³⁹ Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. **Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography.** *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-832.
- ⁴⁰ Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WP; Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 Working Group. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003;11:442-51.
- ⁴¹ Paoletti R, Bolego C, et al. Metabolic síndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(2):145-152.