



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Factores de riesgo cardiovascular, asociados al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Red Asistencial Rebagliati, EsSalud 2019**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magíster en Bioquímica

**AUTOR**

Alberto Alejandro TERUYA GIBU

**ASESOR**

Mg. Luz Dora VELÁSQUEZ RAMOS

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Teruya A. Factores de riesgo cardiovascular, asociados al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Red Asistencial Rebagliati, EsSalud 2019 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2021.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	ALBERTO ALEJANDRO TERUYA GIBU
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07256188
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0003-3816-4011">https://orcid.org/0000-0003-3816-4011</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	LUZ DORA VELÁSQUEZ RAMOS
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07490576
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-4267-528X">https://orcid.org/0000-0002-4267-528X</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	DORIS VIRGINIA HUERTA CANALES DE MIRANDA
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08213401
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	LUIS CLEVER ARIAS CAYCHO
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	15426159
<b>Miembro del jurado 2</b>	
Nombres y apellidos	MARLENE VARGAS CHÁVEZ
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09612492
<b>Datos de investigación</b>	

Línea de investigación	B.1.6.1. Factores de riesgo. Prevención y tratamientos: Neoplasia, Diabetes, Salud mental, Enfermedades cardiovasculares.
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-EsSalud
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Jesús María Lugar: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Latitud: -12.077182874341517 Longitud: -77.04017028465925
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019
URL de disciplinas OCDE	Endocrinología, Metabolismo (incluyendo diabetes, hormonas) <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.18">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.18</a>



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

Universidad del Perú. Decana de América



**Facultad de Medicina**

**Vicedecanato de Investigación y Postgrado**

Sección Maestría

**ACTA DE GRADO DE MAGISTER**

En la ciudad de Lima, a los 23 días del mes de diciembre del año dos mil veintiuno siendo las 10:00 am, bajo la presidencia de la Dra. Doris Virginia Huerta Canales de Miranda, con la asistencia de los Profesores: Mg. Luis Clever Arias Caycho (Miembro), Mg. Marlene Vargas Chávez (Miembro), y la Mg. Luz Dora Velásquez Ramos (Asesora); el postulante al Grado de Magíster en Bioquímica, Bachiller en Medicina, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **“Factores de riesgo cardiovascular, asociados al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Red Asistencial Rebagliati, EsSalud 2019”**, con el fin de optar el Grado Académico de Magíster en Bioquímica. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **A EXCELENTE 19**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **Magíster en Bioquímica** al postulante **Alberto Alejandro Teruya Gibu**.

Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo la 11:06 am. se da por concluido el acto académico de sustentación.

**Mg. Luis Clever Arias Caycho**  
Profesor Asociado  
Miembro

**Mg. Marlene Vargas Chávez**  
Profesor Asociado  
Miembro



**Mg. Luz Dora Velásquez Ramos**  
Profesor Asociado  
Asesora

**Dra. Doris Virginia Huerta Canales de Miranda**  
Profesor Principal  
Presidente

## **DEDICATORIA**

A mi Madre Lidia, que desde ahora nos ilumina desde el Cielo junto a mi hermano César

A mi Padre Alberto, por su fortaleza y ser un ejemplo de vida

A mis hermanos Marco, Carlos, Lili y Santiago por demostrar resiliencia y unión en todo momento

A mi amada esposa Patty, mi compañera de vida

A mi hija Alejandra, la razón e inspiración de mi familia.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Mag. Dora por su tiempo y asesoría.

A los pacientes que aceptaron participar en la ejecución del proyecto

A los colegas por su apoyo en la ejecución del proyecto

Al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI, EsSalud) por su soporte financiero.

## CONTENIDO

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	i
LISTA DE CUADROS	iv
LISTA DE FIGURAS	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1 Situación problemática:	1
1.2 Formulación del problema	4
1.2.1 Problema general:	4
1.2.2 Problemas específicos:	5
1.3 Justificación de la investigación	5
1.4 Justificación práctica	6
1.5 Objetivos de la investigación	7
1.5.1 Objetivo general	7
1.5.2. Objetivos específicos.	7
II. CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación	8
2.2 Antecedentes del problema.	9
2.3 Bases teóricas.	16
2.4 Marco conceptual o glosario.	22
III CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	23
3.1 Tipo y diseño de investigación:	23
3.2 Unidad de análisis:	23
3.3 Población de estudio:	23
3.4 Tipo de muestreo:	24
3.5 Tamaño de la muestra:	24
3.6 Selección de la muestra:	24
3.6.1 Criterios de inclusión:	24
3.6.2 Criterios de exclusión	24
3.7 Técnicas de recolección de datos:	25



3.7.1 Determinación de indicadores hemodinámicos	25
3.7.2 Determinación de indicadores antropométricos	25
3.7.3 Determinación de los indicadores Bioquímicos:	26
3.7.4 Determinación de indicadores de riesgo cardiovascular	28
3.7.5 Determinación del grosor de la íntima media carotidea	29
3.8 Análisis e interpretación de la información:	30
3.9 Consideraciones éticas.	31
IV. CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
4.1 Análisis, interpretación y discusión de resultados	32
4.2 Prueba de hipótesis (Ver cuadro 8)	41
4.3 Discusión	43
CONCLUSIONES	47
RECOMENDACIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

## LISTA DE CUADROS

<b>Cuadro 1:</b> <i>Características sociodemográficas, clínicas y antropométricas. Red Asistencial Rebagliati. Lima, 2019.</i> .....	33
<b>Cuadro 2:</b> <i>Factores bioquímicos de riesgo cardiovascular. Red Asistencial Rebagliati. Lima, 2019.</i> .....	34
<b>Cuadro 3:</b> <i>Puntaje de riesgo cardiovascular y grosor de íntima media carotídea. Red Asistencial Rebagliati. Lima, 2019.</i> .....	35
<b>Cuadro 4:</b> <i>Factores de riesgo cardiovasculares según control glicémico. Red Asistencial Rebagliati. Lima, 2019.</i> .....	36
<b>Cuadro 5:</b> <i>Prevalencia de comorbilidades en pacientes con diabetes mellitus según control glicémico. Red Asistencial Rebagliati. Lima, 2019.</i> .....	37
<b>Cuadro 6:</b> <i>Modelo de regresión logística binaria para mal control glicémico.</i> ...	38
<b>Cuadro 7:</b> <i>Regresión logística binaria múltiple para mal control glicémico.</i> .....	39
<b>Cuadro 8:</b> <i>Análisis estadístico de la regresión logística binaria múltiple para mal control glicémico.</i> .....	42

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Vías patogénicas de la hiperglicemia sobre las complicaciones microvasculares y macrovasculares.....	17
Figura 2. <i>Imagen ecográfica de la arteria carótida común para la identificación de la íntima media carotídea.....</i>	<i>29</i>
Figura 3. <i>Íntima media carotídea según control metabólico y riesgo coronario elevado según UKPDS.....</i>	<i>40</i>

## RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar los factores de riesgo cardiovascular, asociados al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la Red Asistencial Rebagliati, EsSalud 2019. Se evaluaron a 134 pacientes con DM2 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, que acudieron a consulta ambulatoria. Se consignaron datos clínicos de edad, sexo, tiempo de enfermedad, antecedente de tabaquismo, presión arterial, peso, talla, índice de masa corporal; así mismo se tomaron muestras de sangre para la medición de glucosa, HbaA1c, colesterol total, LDL-Colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos. Se calcularon los índices cardiovasculares de colesterol total/HDL-colesterol, LDL-colesterol/HDL-colesterol y colesterol no HDL. Se estimaron los puntajes de riesgo cardiovascular según Framingham y UKPDS para enfermedad coronaria. Se midió el grosor de íntima media carotídea como marcador de enfermedad aterosclerótica subclínica. Se determinó que los casos con mal control glicémico tuvieron en forma significativa, mayor tiempo de enfermedad, hipertensión hipercolesterolemia y dislipidemia iatrogénica, así mismo presentaron mayor riesgo estimado por UKPDS. En el análisis logístico binario multivariado para la variable control glicémico se encontró que el tiempo de enfermedad (OR: 4.24, CI95%: 1.33-13.5), la hipercolesterolemia (OR: 8.84, CI95%: 1.6-48.84) y la hiperglicemia (OR: 14.69, CI95%: 3.34-64.68) aumentaron la probabilidad de mal control glicémico. Por su parte, el no presentar un índice colesterol total/HDL-colesterol elevado, disminuye la probabilidad de mal control glicémico (OR: 0.09, CI95%: 0.01-0.91). La agregación de factores de riesgo cardiovascular se asoció al mal control glicémico, por lo que la prevención primaria cardiovascular a través del abordaje multifactorial es la base para el manejo integral de pacientes con DM2.

Palabras Claves: Diabetes mellitus, riesgo cardiovascular, control glicémico

## ABSTRACT

The aim of the study was to determine the cardiovascular risk factors associated with poor glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in the Rebagliati Healthcare Network, EsSalud 2019. Evaluated to 134 DM2 patients without a history of cardiovascular disease were recruited. Clinical data of age, sex, time of illness, smoking, blood pressure, weight, height, body mass index were recorded; Likewise, blood samples were taken to measure glucose, HbaA1c, total cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides. The cardiovascular indices of total cholesterol / HDL-cholesterol, LDL-cholesterol / HDL-cholesterol and non-HDL were calculated. Cardiovascular risk scores according to Framingham and UKPDS for coronary heart disease were estimated. Carotid intima media thickness was measured as a marker of subclinical atherosclerotic disease. It was determined that the cases with poor glycemic control had a significantly longer time of illness, higher diastolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides and non-HDL cholesterol, these cases also presented a higher risk estimated by UKPDS. The group with poor glycemic control presented a higher prevalence of systolic arterial hypertension, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia. In the multivariate binary logistic analysis for glycemic control, it was found that the time of illness (OR: 4.24, CI95%: 1.33-13.5), hypercholesterolemia (OR: 8.84, CI95%: 1.6-48.84) and hyperglycemia (OR: 14.69, 95% CI: 3.34-64.68) increased the probability of poor glycemic control. On the other hand, not presenting a high total cholesterol / HDL-cholesterol ratio reduces the probability of poor glycemic control (OR: 0.09, CI95%: 0.01-0.91). The aggregation of cardiovascular risk factors was associated with poor glycemic control, so primary cardiovascular prevention through the multifactorial approach is the basis for the comprehensive management of patients with DM2

Key words: Diabetes mellitus, cardiovascular risk, glycemic control

## **CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Situación problemática:**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad caracterizada por una elevación de los niveles de glucosa en sangre producida por una alteración en la producción, secreción o acción de la insulina y que, por ser de naturaleza crónica y sistémica, genera complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad cardiovascular aterosclerótica) (American Diabetes Association, 2009).

La Federación Internacional de Diabetes (IDF), estima que, 425 millones de personas (8,8%) entre 20 a 79 años, padecen la enfermedad, tal es así, que, si la tendencia se mantiene en aumento, se proyecta que para el 2045, alrededor de 629 millones de personas tendrán esta condición. La IDF estimó, a nivel de América Central y del Sur, que el número de personas con diabetes sería de 26 millones (8%) en el 2017, de los cuales, el 40% no estarían diagnosticados. Así mismo, se estimó que, para el 2045, el número de personas

afectadas aumentaría a 42,3 millones (Cho et al., 2018). En el Perú, la prevalencia e incidencia de DM fue de 7% y 7,2% respectivamente (Seclen et al., 2017). Posteriormente, en una revisión sistemática se encontró que, la prevalencia nacional de DM se incrementó del 2004 al 2005, en 5.1% y durante el período 2010 al 2012 en 7% (Bernabé-Ortiz et al., 2016; Carrillo-Larco et al., 2019).

Con la finalidad de estimar la carga de enfermedad global de DM y su impacto, la IDF estimó que, aproximadamente, 5.0 millones (CI: 4.-6.4), de la mortalidad en el mundo, fue atribuida a DM, en personas de 20 a 90 años, representando el 9.9% de la causa global de muertes, concluyendo que las enfermedades cardiovasculares (ECV), continúan siendo la principal causa de mortalidad, y morbilidad en pacientes DM a nivel mundial (Cho et al., 2018).

La coexistencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y la DM2 es bastante conocida por su implicancia clínica (Patel et al., 2016); generando altos costos en los sistemas de salud (Elgart et al., 2017). La evidencia sobre mortalidad asociada a diabetes y enfermedad cardiovascular es consistente a nivel mundial, incluso en Latinoamérica (Carrillo-Larco et al., 2019). En consecuencia, la DM2 es considerada una condición de equivalente coronario y el mal control glicémico se asocia a una mayor agregación de FRCV (Bertoluci & Rocha, 2017), sumado a ello, un mayor tiempo de exposición a la hiperglicemia crónica contribuye con sus efectos deletéreos, instalados en memoria metabólica, lo cual conlleva al acúmulo de reactantes de glicación avanzada (Yozgatli et al., 2018), condicionando un entorno más prooxidativo, proinflamatorio y protrombótico (Morales-Villegas, 2014), que conducen a la disfunción endotelial y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Monnier et al., 2019).

En un estudio prospectivo, desarrollado en el Reino Unido, conocido como, UKPDS (de las siglas en inglés, United Kingdom Prospective Diabetes Study), demostraron, que el tratamiento intensivo de la hiperglicemia,

comparado con un tratamiento convencional, redujo el riesgo de complicaciones microvasculares en pacientes con DM2 (Stratton et al., 2000). Sin embargo, la eficacia sobre la reducción de eventos macrovasculares fue mucho menor. Mientras que, el estudio de control de complicaciones en diabetes, conocido como DCCT (de las siglas Diabetes Control Complication Trial), realizado en pacientes con DM1, demostraron que el control intensivo de la hiperglicemia tuvo un impacto mayor sobre ambas complicaciones microvasculares y macrovasculares a diferencia del UKPDS (Nathan, 2014). Estas dos evidencias, fueron el punto de partida para determinar, como meta de control glicémico, a la hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor a 7%. Posteriormente Yozgatli K, et al., en el 2018, evaluaron en pacientes holandeses con DM2, la capacidad predictiva de los valores de HbA1c y la medición de productos de glicación avanzada (AGEs), determinando que, estas últimas están asociadas a eventos macrovasculares (HR: 1.28, P = 0.03), mientras que la HbA1c a complicaciones microvasculares (HR:1.20, P = 0.004).

Si bien es cierto, el control de la hiperglicemia crónica per se, es un factor causal determinante para reducir las complicaciones macrovasculares en pacientes con DM1, sin embargo, para el caso de la DM2, el control glicémico exclusivo resulta insuficiente si no se considera la coexistencia de otros FRCV, durante el diagnóstico inicial como la hipertensión (Adler et al., 2000), obesidad (Clarke et al., 2001), dislipidemia y tabaquismo (Stevens et al., 2001); generando la controversia en considerar, a la hiperglicemia, como factor causal o sólo un marcador de riesgo (Nahmias et al., 2020). En ese sentido, mediante un estudio clínico, en pacientes con DM2 y microalbuminuria, en Dinamarca (Pedersen & Gæde, 2003), evaluaron, la eficacia del tratamiento convencional e intensivo de múltiples factores de riesgo, incluyendo el control glicémico, logrando una mayor disminución del riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares.



Por otro lado, en un estudio multicéntrico, realizado en pacientes estadounidenses con DM2 y alto riesgo cardiovascular, se evaluaron dos estrategias de tratamiento intensivo y convencional según las metas de control glicémico de HbA1c de 6.5% y 7% respectivamente, encontrándose una mayor mortalidad, en el primer grupo, sugiriendo que, este tipo de intervención puede ser contraproducente, especialmente en aquellos pacientes con DM2 con mayor tiempo de enfermedad y agregación de FRCV (ACCORD Study Group, 2011).

En base a las investigaciones previas, se han confeccionado diferentes guías de manejo para pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular en diversas regiones. Por consiguiente, en el Perú, se han realizado estudios a fin de caracterizar la prevalencia de mal control glicémico y los FRCV, en pacientes diabéticos con y sin eventos cardiovasculares (Chambilla, 2015; Chávez, 2018; Jasso-Huamán et al., 2015; Pérez et al., 2014; Rodríguez, 2019; Soetedjo et al., 2018). Por lo tanto, considerando las investigaciones previas, este proyecto, se propone determinar los factores de riesgo cardiovascular, asociados al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Red Asistencial Rebagliati, EsSalud.

## **1.2 Formulación del problema**

### ***1.2.1 Problema general:***

¿Cuáles son los factores de riesgo cardiovascular, asociados al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Red Asistencial Rebagliati, EsSalud 2019?

### **1.2.2 Problemas específicos:**

¿Cuáles son los marcadores bioquímicos de los factores de riesgo cardiovasculares asociados al mal control glicémico?

¿Cuáles son los indicadores antropométricos de los factores de riesgo cardiovasculares asociados al mal control glicémico?

¿Cuáles son los indicadores sociodemográficos de los factores riesgo cardiovascular asociados al mal control glicémico?

¿Cuál es el score de riesgo cardiovascular asociado a mal control glicémico?

### **1.3 Justificación de la investigación**

La diabetes mellitus constituye una prioridad sanitaria en nuestro país, debido a que las complicaciones crónicas, generan un alto riesgo de morbilidad, discapacidad y mortalidad. A pesar del beneficio de las intervenciones establecidas en las diferentes guías clínicas, a fin de disminuir el riesgo de eventos adversos, todavía parte de la población es vulnerable a pesar del tratamiento recomendado, representando ello, un riesgo residual, debido a la coexistencia de otros factores como la dislipidemia, hipertensión, tabaquismo y obesidad, las cuales se encuentran asociadas a la diabetes mellitus. En consecuencia, el riesgo cardiovascular residual representa un vacío en el conocimiento, de tal forma que, la investigación de los factores de riesgo cardiovascular nos permitiría dilucidar los mecanismos bioquímicos y moleculares que conllevan a dichas complicaciones, de tal forma que, permitan determinar estrategias que contribuyan a un diagnóstico temprano, oportuno y costo-efectivos para la prevención de enfermedades cardiovasculares, sobre todo en sujetos con diabetes mellitus.

## 1.4 Justificación práctica

El aumento alarmante de la incidencia de diabetes mellitus, así como, su repercusión en la salud y calidad de vida de las personas que la padecen, plantean el desarrollo prioritario de programas de prevención, detección y tratamiento de esta enfermedad invalidante.

La coexistencia de factores cardiometabólicos asociados a la diabetes mellitus determina la necesidad de identificar aquellos factores modificables y diseñar estrategias basados en un abordaje multifactorial, integral, multidisciplinario y centrado en las necesidades de los pacientes, que permitan disminuir los riesgo de morbilidad, discapacidad y mortalidad en esta población susceptible.

Si bien es cierto, los avances en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus, el desarrollo de guías clínicas basadas en la evidencia y un mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, han contribuido con intervenciones más eficaces, existe un llamado “riesgo residual”, es decir, a pesar de la intervención racional y oportuna, un grupo de pacientes quedan aún susceptibles de seguir presentando las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la enfermedad.

Por tal motivo, es importante seguir estudiando en qué medida otros factores asociados al control metabólico de la diabetes mellitus contribuyen con el desarrollo de complicaciones a largo plazo, de tal forma que podamos acercarnos a una medicina de precisión basada en la susceptibilidad individual de cada paciente con diabetes mellitus.

## **1.5 Objetivos de la investigación**

### ***1.5.1 Objetivo general***

Determinar factores de riesgo cardiovascular, asociados al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Red Asistencial Rebagliati, EsSalud 2019.

### ***1.5.2. Objetivos específicos.***

- Identificar los marcadores bioquímicos de los factores de riesgo cardiovasculares asociados al mal control glicémico.
- Identificar los indicadores antropométricos de los factores de riesgo cardiovasculares asociados al mal control glicémico.
- Identificar los indicadores sociodemográficos de los factores riesgo cardiovascular asociados al mal control glicémico.
- Determinar el score de riesgo cardiovascular asociado a mal control glicémico.

## **II. CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación**

La necesidad de profundizar acerca de los factores de riesgo cardiovascular y su relación con el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, surge por la fuerte evidencia, que la interacción compleja de la agregación de dichos factores conducen a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en personas con diabetes mellitus, de tal forma que, el estudio de la fuerza de asociación entre todas ellas permite aproximarnos a un mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatogénicos, que contribuyen al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica progresiva como base subyacente de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales que ocasionan, baja calidad de vida y altos costos en el sistema de salud.

La determinación de la asociación entre los factores cardiovasculares y el mal control metabólico permiten generar hipótesis y líneas de investigación en las áreas epidemiológicas, clínicas y preclínicas de tal forma que el mayor

conocimiento abre oportunidades para seguir desarrollando el campo de la investigación de la diabetes mellitus.

Muchos de los conocimientos generados parten de estudios internacionales los cuales deben ser validados a la realidad nacional, el presente estudio tiene como finalidad la iniciativa de seguir generando evidencia científica adaptada a nuestra realidad poblacional. Dada la diversidad ancestral y las diferentes áreas ecológicas de nuestro país, el comportamiento de la diabetes mellitus y la interacción de los factores cardiovasculares pueden ser diferentes a otras latitudes.

Por otro lado, la necesidad de formar profesionales con conocimiento de alto nivel académico plantea la necesidad de crear unidades formativas y de investigación en el área de la diabetología que ya se han establecido en otras instituciones, el cual debería ser una meta de gestión académica para seguir profundizando, con datos propios, el conocimiento de la diabetes mellitus y sus factores asociados en nuestra país.

## **2.2 Antecedentes del problema.**

Con la finalidad de determinar, si los pacientes con DM2 sin antecedente de enfermedad coronaria deben ser tratados intensivamente por factores de riesgo cardiovascular tan igual como los pacientes sin DM2 y enfermedad coronaria previa, Haffner S, et al., en 1998, evaluaron durante 7 años, la incidencia de infarto al miocardio fatal y no fatal, a pacientes con y sin DM2

(N=1059 y N=1373, respectivamente), durante el seguimiento, encontraron que la probabilidad de mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria fue similar, en ambos grupos de pacientes. Este resultado, definió el término “equivalente coronario” para determinar a los pacientes con DM, como categoría de alto riesgo cardiovascular (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001). Sin embargo, un estudio realizado por Raggi P, et al., en el 2004, evaluaron una cohorte de 903 pacientes estadounidenses con DM2 de una población de 10,377 asintomáticos cardiovasculares durante  $5.0 \pm 3.5$  años, a fin de determinar la relación entre contenido de calcio en arteria coronaria para la predicción de mortalidad, determinando que, el contenido de calcio coronario se asoció a mayor mortalidad en los pacientes DM. Mientras que, en aquellos pacientes sin presencia de calcio coronario, el riesgo de mortalidad fue similar al de la población sin DM. Por lo que, considerando la necesidad de estratificar el riesgo cardiovascular en paciente con DM, la asociación americana de diabetes (ADA) recomienda que, para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con DM, se debe considerar tres variables: la edad, existencia de evento cardiovascular previo y la presencia o no de factores de riesgo. Los factores de riesgo incluyen: LDL-colesterol mayor a 100 mg/dL, presión arterial elevada, tabaquismo, sobrepeso/obesidad, historia familiar de evento cardiovascular prematuro (American Diabetes Association, 2009).

Así mismo, se han desarrollado varios modelos matemáticos que estiman el riesgo de enfermedad cardiovascular en población general y en DM2, de los cuales, los más representativos son, los basados en los estudios realizados en Framingham (Kim et al., 2015) y el derivado del estudio UKPDS (Stevens et al., 2001). Estos modelos de predicción clínica consideran los diferentes factores asociados a riesgo cardiovascular como la edad, sexo, presión sistólica, colesterol total, HDL-colesterol, diabetes mellitus y tabaquismo. En un intento por consolidar un modelo de predicción clínica basados en las diferentes grandes cohortes en población americana, se desarrolló un modelo que evalúa

el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica específicamente para poblaciones de ascendencia caucásica y afroamericana (Goff et al., 2014). Sin embargo, un estudio realizado por Bazo et al, en el 2015, tomando como referencia dichos modelos, en cinco regiones del Perú, encontró pobre concordancia, sugiriendo, la necesidad de mejorar las evidencias basadas en puntaje de riesgo cardiovascular en nuestro país.

Así mismo, en la ciudad de San Diego, Benoit et al, en el 2005, evaluaron los factores asociados al mal control glicémico, en 573 pacientes con DM2, de los cuales 53% fueron hispanos, 7% Afroamericanos, 18% Asiáticos, 20% Caucásicos y 2% otros, demostrando, mediante un análisis bivariado, que los factores asociados a mal control glicémico fueron: la edad menor a 50 años, ascendencia afroamericana, mayor tiempo de enfermedad, uso de medicamentos, hipercolesterolemia, microalbuminuria y obesidad. Por otro lado, por medio de un análisis multivariante, mostraron que, el tener más de 10 años de enfermedad, usar insulina más agentes orales y por cada aumento del colesterol total en 25 mg/dL, se incrementó en 15.3%, 22.4% y 2.6% los niveles de HbA1c respectivamente.

En el 2010, Blumenthal K, et al., evaluaron la variación de la HbA1c y niveles de lípidos, en un período de 10 años (1996-2006), a fin de identificar los predictores del control glicémico en una cohorte longitudinal de pacientes estadounidenses, con DM2. En tal sentido, de un total de 4944 pacientes, 1772 pacientes fueron evaluados durante el periodo de estudio, identificando, mediante un análisis multivariado que, la edad avanzada (OR 1.41 por cada década, 95%, CI: 1.3-1.6,  $p < 0.001$ ) y la HbA1c basal elevada (OR 2.9 por 1% de incremento, 2.6 - 3.2,  $p < 0.001$ ), se asociaron a mejores cambios en el control glicémico.

Por su parte, se evaluaron pacientes con DM2 de 51 a 64 años (N=379) y mayores de 65 (N=430), utilizando los datos de dos cuestionarios de salud,



realizados en Pensilvania en los años 1998 y 2000. Por lo cual, mediante un modelo de regresión, ajustados para la edad, raza, presencia de enfermedades crónicas, tiempo de enfermedad, modalidad de tratamiento y el estilo de vida, encontraron que, en el primer grupo, la edad ( $\beta$ :-0.02,  $p < 0.001$ ), los afroamericanos no hispanos y los hispanos ( $\beta$ :0.45,  $p < 0.005$  y  $\beta$ : 0.50,  $p < 0.004$  respectivamente), así como la modalidad de tratamiento y el estilo de vida, permitirían predecir los niveles de HbA1c. Mientras que, en el grupo de mayor de edad, la modalidad de tratamiento (solo dieta y tratamiento oral), incrementa los niveles de HbA1c. Sin embargo, en ambos grupos, el estilo de vida (actividad física, tabaquismo, alcohol y control del peso), representó un factor independiente, relacionado a las variaciones en los niveles de HbA1c (Chiu & Wray, 2009).

En un estudio exploratorio cuyo objetivo fue determinar la asociación entre las recomendaciones de tratamiento y atención con el control glicémico, se evaluaron a 937 pacientes mexicanos con DM2, quienes fueron categorizados según los niveles de HbA1c en tres grupos: buen control ( $HbA1c \leq 7\%$ ), mal control (7.01-9.5) y descontrol severo ( $HbA1c > 9.5\%$ ). Por consiguiente, en el análisis de regresión binaria, encontraron que los pacientes con más de 3 años (OR 1.90, 95%, CI: 1.11-3.27,  $p < 0.02$ ) y 5 años (OR 2.46, 95%, CI: 1.42-4.26,  $p < 0.001$ ), tuvieron mayor probabilidad de mal control glicémico (Hernández A, et al., 2011).

Por otro lado, en una revisión sistemática, se determinó la asociación de los factores no farmacológicos con el mal control metabólico en población americana, para lo cual, revisaron 21 artículos, que incluían, un total de 36,332 pacientes con DM2, encontrando, que los factores de riesgo cardiovascular asociados al control glicémico fueron: la edad, sexo, ancestría, HbA1c basal, duración de la enfermedad, dieta, IMC, ejercicio, lípidos, tabaquismo y el perímetro abdominal (Sánchez et al., 2012).

Así también, con la finalidad de determinar los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en pacientes DM2 de reciente diagnóstico, se evaluaron las historias clínicas de 150 pacientes con DM2, en un centro de referencia nacional en Cuba, encontrándose que, la frecuencia de sobrepeso y obesidad fue de 90%, de síndrome metabólico 66,6 % y de hipertensión arterial 66%; adicionalmente, un 7,3 %, 2,6% y 8,6% presentaron cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad arterial periférica respectivamente; además, mediante un modelo univariado, observaron que, la hipertensión arterial (OR: 4,30, IC: 1,2-15,2, p=0.0153), la hipertrigliceridemia (OR: 2,67, IC: 1,0-6,8, p=0.0370) se asociaron significativamente a la EVC (Valdés E, et al., 2014).

Por otro lado, Martins et al. (2019), evaluaron el control de dislipidemia en dos cohortes de pacientes con DM2 en Brasil (N=173 y N=222), encontrando que, los que presentaron valores de LDL mayor a 100 mg/dL, también mostraron niveles elevados de HbA1c, presión diastólica y mayor frecuencia de hipertensos y fumadores, respecto a los pacientes que presentaron valores de LDL-colesterol menor a 70 mg/dL.

Así mismo, Rossaneis et al. (2019), evaluaron los factores asociados al mal control glicémico, en 746 pacientes brasileños con DM2. Por lo que, mediante un análisis multivariado, encontraron que, la edad, entre 50-69 (PR: 1.38, 95%IC: 1.09-1.75, p: 0.008), la obesidad (PR:1.14, 95%IC:1.03-1.25, p: 0.006), uso de insulina (PR: 1.28, 95%IC: 1.16-1.40, p: 0.001) y riesgo de ulceración del pie (PR:1.14, 95%IC:1.09-1.28, p:0.029), se asociaron a mal control glicémico.

En relación con la evaluación de severidad en la enfermedad aterosclerótica; la ultrasonografía, caracterizada por ser no invasiva, de fácil uso y bajo costo, ha sido utilizada como un indicador de enfermedad aterosclerótica, siendo el grosor de la íntima media carotídea (GIMC), uno de los marcadores para aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular temprano. La presencia

de DM2 se asoció independientemente a un incremento del GIMC (Kawamoto et al., 2007). En ese sentido, mediante un estudio transversal, con el objetivo de evaluar la relación entre el GIMC con los factores de riesgo cardiovascular en población latinoamericana, ajustado para sexo y edad, observaron que el GIMC se asoció a síndrome metabólico, hipertensión, obesidad y DM; además, en el análisis multivariado, la hipertensión se asoció independientemente al GIMC (Touboul et al., 2011). Por otro lado, mediante una revisión sistemática, Liu et al (2020), evaluaron el rol diagnóstico del GIMC para enfermedad coronaria; encontrando que, un valor de corte de 1 mm fue más preciso como criterio diagnóstico, con una sensibilidad de 0.66, una especificidad de 0.79 y un AUC de 0.80 (D. Liu et al., 2020). No obstante, se ha demostrado que el GIMC, no incrementa la sensibilidad a los modelos de predicción cardiovascular, por lo que, actualmente no se recomienda su utilidad en la práctica clínica (Cismaru et al., 2021), pero representa un factor de interés en la investigación.

Por su parte, De Freitas, en el 2017, a fin de, determinar la frecuencia del control glicémico inadecuado y los factores asociados, evaluó a 749 pacientes con DM2 en un hospital general de Lima, el estudio encontró, que los pacientes con mayor tiempo de enfermedad presentaron mayores niveles de HbA1c, mostrando, en el análisis multivariado que, el uso combinado o no, de insulina, con los agentes orales, se asoció a mal control glicémico.

Por otro lado, para evaluar la asociación entre los valores de HbA1 y el perfil lipídico con enfermedad cardiovascular, Condori (2017), evaluó a 152 pacientes con DM2, en un establecimiento de salud en Lima, de los cuales el 64.5%, presentaron mal control glicémico y el 58% enfermedad cardiovascular, siendo este último, dos veces mayor en los pacientes con mal control glicémico ( $p < 0.001$  PR: 2.03, CI95%: 1.61 - 2.55), estando asociados, con el colesterol total ( $p = 0.03$ , PR: 1.58, CI95%: 1.03 - 2.43) y triglicéridos ( $p < 0.001$ , PR: 1.58, CI95%: 1.21 - 2.07), mientras que no siendo así para, HDL-colesterol y el LDL-colesterol.

Así también, Fernández, en el 2015, determinó la correlación entre HbA1c y perfil lipídico, en 222 personas que acudieron al Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, durante los años 2010 al 2013. El estudio encontró una correlación significativa entre la HbA1c con el colesterol total, LDLc, VLDLc y triglicéridos, mientras que, con el HDLc, la correlación resultó inversa y no significativa. Además, encontró que el 55.6% y 64% cumplían criterios de DM (glucosa basal  $\geq 126$  mg/dL y HbA1c  $\geq 6.5\%$ ). Según los niveles de HbA1c, en aquellos con valores normales, hubo correlación significativa con las fracciones HDL y LDL, mientras que, los que presentaron valores de HbA1c elevada, la correlación fue significativa con las fracciones colesterol total, triglicéridos y VLDL.

Por lo revisado en las investigaciones previas, en donde relacionan los factores de riesgo cardiovascular con el mal control glicémico en pacientes con DM2, sugieren que las variables que propongo medir en este proyecto están relacionadas. Así mismo, proporcionan información necesaria para el desarrollo metodológico. No obstante, la falta de validación y de concordancia de los diferentes modelos de predicción clínica en población latinoamericana, sugieren que se requieren mayores estudios para determinar la relación entre los FRCV con el control glicémico en pacientes DM2 de nuestra población, a fin de, generar mayor evidencia acerca de los procesos moleculares y bioquímicos que permitan dilucidar la interacción compleja de estos factores, de tal forma que se planteen mejores estrategias de prevención e intervención cardiovascular adaptadas a nuestra población.

### 2. 3 Bases teóricas.

Los factores de riesgo cardiovascular, tales como: la edad, presión arterial, dislipidemia, estilo de vida (dieta, ejercicio, tabaquismo), sobrepeso y/o obesidad, prevalecen en pacientes con DM2, duplicando el riesgo de desarrollar eventos macrovasculares, como la enfermedad coronaria y cerebrovascular. En pacientes con mal control glicémico, la hiperglicemia induce a la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS, de las siglas en inglés reactive oxygen species), exponiendo al endotelio a los efectos de glucotoxicidad (Kaiser et al., 1993), contribuyendo a acelerar el proceso de aterosclerosis a través de diferentes vías patogénicas tales como: La disfunción mitocondrial, la activación de la vía de los polioles, el incremento de la formación intracelular de productos finales de glicación avanzada (AGE, de las siglas en inglés: advanced glycosylated end products) y la activación de la proteína C kinasa (PKC, de las siglas protein kinase C). (Ver figura 1)

La disfunción mitocondrial, mediada por la hiperglicemia, incrementa el flujo de NADH y FADH<sub>2</sub> en la cadena de transporte de electrones, provocando un incremento del ratio ATP/ADP y un aumento de la gradiente de voltaje por la hiperpolarización de la membrana mitocondrial, en consecuencia, se produce una inhibición del transporte de electrones hacia el complejo III, ocasionando una acumulación de electrones en la coenzima Q, la cual conlleva, a una reducción parcial de O<sub>2</sub> hacia la generación del radical libre anión superóxido, cuyo aumento contribuye con los efectos glucotóxicos de la activación de PKC, formación de AGE, acumulación de sorbitol y activación de NF-κB (Nishikawa et al., 2000).

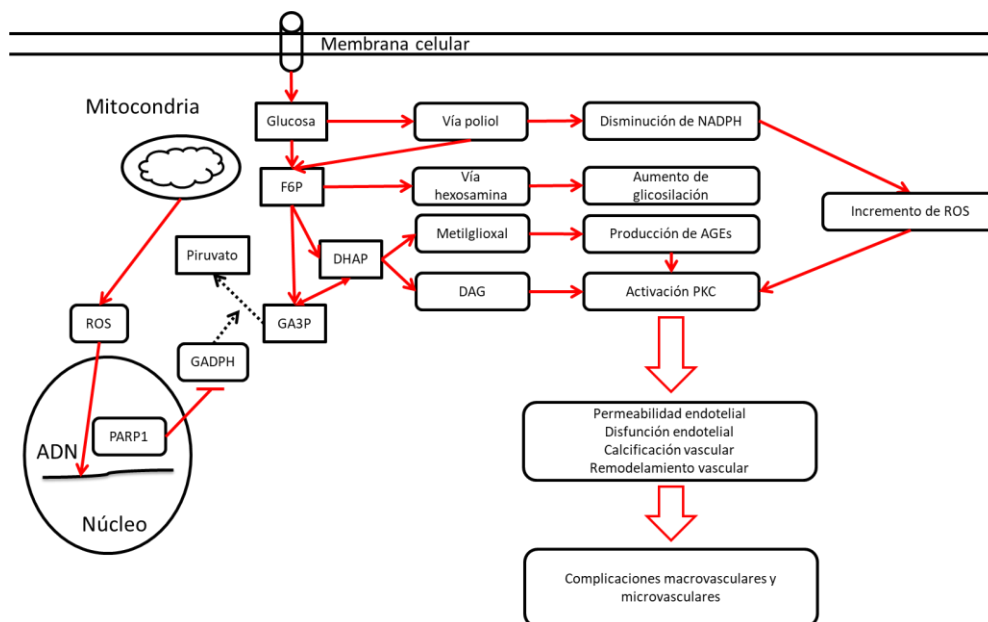


Figura 1. **Vías patológicas de la hiperglicemia sobre las complicaciones microvasculares y macrovasculares.** En rojo, la vías estimuladas por la hiperglicemia, en negro punteado vía inhibida por la hiperglicemia. *Fuente.* Elaboración propia

De igual forma, en condiciones de hiperglicemia, se activa el metabolismo de la glucosa por la vía de los polioles, resultando en un incremento del sorbitol intracelular, como resultado se genera mayor producción de superóxido, ocasionando una menor biodisponibilidad de óxido nítrico (ON), en consecuencia, se produce una disminución de la relajación endotelial como evidencia de disfunción endotelial (Toth et al., 2007). La hiperglicemia rápidamente suprime la vasodilatación del endotelio dependiente del flujo en la arteria braquial con incremento concomitante de ROS (Kawano et al., 1999), generados por la disminución de NADPH, debido a la mayor actividad de la vía de los polioles (Ola et al., 2006). El aumento de la vía de los polioles y la generación de ROS se asocian a un daño inducido por el incremento de la fragmentación de ADN y de la actividad de la caspasa-3, en consecuencia, se

activa el proceso de apoptosis en las células endoteliales (Oyama et al., 2006).

Así mismo, el incremento de la vía glucolítica, ocasionada por la hiperglicemia, genera mayor concentración de la dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehído 3 fosfato (GA3P); por su parte, la DHAP es convertido en GA3P para seguir la vía glucolítica. Ambos intermediarios metabólicos, pueden formar metil glioxal (MG) intracelular, un metabolito dicarbonilo, que induce la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) (Rabbani et al., 2016). La inhibición de la enzima glicerol aldehído fosfato deshidrogenasa (GAPDH), ocasionado por el aumento de ROS, disminuye la formación de GA3P a piruvato, en consecuencia, se induce la formación de DHAP hacia la formación de MG estimulando la formación de AGE, los cuales estimulan la proteólisis en el retículo endoplasmático (Irshad et al., 2019), generando el incremento de mediadores inflamatorios (Lee & Ozcan, 2014) e inhibiendo la función mitocondrial, provocando el aumento de ROS (Rosca et al., 2005; Zorov et al., 2006).

En condiciones de hiperglicemia, el incremento de DHAP también conduce al aumento de DAG (Xia et al., 1994), el cual, activa la PKC (Lee et al., 1989), así como AGE y ROS activan PKC (Nishikawa et al., 2000). En la célula endotelial, PKC induce varias vías de señalización mediante su acción treonina y serina kinasa. Dentro de sus efectos, se describe el aumento de la permeabilidad endotelial (Lynch et al., 1990), disfunción endotelial (Cosentino et al., 2003), aumento de ROS por la activación de NADPH oxidasa (Inoguchi et al., 2000) y la calcificación vascular (Takemoto et al., 1999).

Los efectos crónicos de la hiperglicemia, son evaluados mediante la determinación de la HbA1c; esta fracción corresponde al 4% del total de la hemoglobina en el glóbulo rojo (Allen et al., 1958), en donde ocurre naturalmente la glicación no enzimática, a través de la condensación del grupo aldehído de la glucosa con el extremo amino terminal del aminoácido lisina, que forma parte de

la cadena beta de la hemoglobina, generando una base de Schiff estable (almidina, pre-HbA1c), la cual puede disociarse o producir una reacción de Amadori (Amadori et al., 1929), para formar una ketoamina estable (Bunn et al., 1975). Debido a que la glicación ocurre durante todo el tiempo en las proteínas y además, la vida media de la hemoglobina es de 120 días, la HbA1c refleja el promedio de los valores de glucosa en las últimas ocho a doce semanas (Bunn et al., 1976), considerándose un marcador pronóstico y de control metabólico para el tratamiento de los pacientes con DM.

La glicación no enzimática también ocurre en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, tanto en fluidos como en tejidos y es conocida como la reacción de Maillard (Hodge et al., 1953). Por lo que, en una condición de hiperglicemia, se acelera la conformación de AGE irreversibles, mediante la formación de puentes cruzados entre proteínas, alterando la estructura y función proteica (efecto post-translacional) (Monnier & Cerami, 1981).

Así mismo, estos productos interactúan con receptores de membrana que inducen la señalización y activación de varios mecanismos intracelulares, mediados por la PKC- $\zeta$ , como el mitógeno p38 (MAPK), el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y el factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), entre otros (Tanikawa et al., 2009).

Las alteraciones metabólicas producidas por la DM sobre el metabolismo de los lípidos se producen por cambios cuantitativos, cualitativos y cinéticos en las diferentes lipoproteínas: quilomicrones, VLDL-colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol. En pacientes con diabetes tipo 2, los cambios homeostáticos del colesterol se manifiestan con una disminución de la absorción intestinal y un aumento la síntesis, lo cual ha sido evidenciado por la disminución en los niveles plasmáticos de campesterol, un aumento de latosterol (Ooi et al., 2009), el cual está asociado al contenido de grasa hepática (Brindisi et al., 2012).



Con respecto a la hipertrigliceridemia, producida por un aumento de la producción de quilomicrones (Shojaee-Moradie et al., 2013) y VLDL (principalmente VLDL1) (Duvillard et al., 2000), así como una reducción del catabolismo, debido a una disminución de la actividad de lipoproteinlipasa (LPL) (Taskinen et al., 1982); estas partículas son captadas, preferentemente, por los macrófagos y se asocian a la disfunción endotelial (Anderson et al., 2001). Así también, se produce una reducción del recambio de LDL (Duvillard et al., 2000), debido a una disminución del receptor de LDL B / E, así como, un aumento del número de LDL (Rabbani et al., 2010), LDL pequeñas, densas (ricas en TAG) (Feingold et al., 1992) y oxidadas, que se absorben preferentemente por macrófagos, además, las partículas de HDL se muestran disminuidas (colesterol HDL bajo) (Golay et al., 1987), así mismo, se produce un aumento de la actividad de CETP (Bagdade et al., 1993), generando un incremento en la transferencia de triacilgliceroles desde las lipoproteínas ricas en TAG hacia LDL y HDL, el cual es favorecido por la glicación de CETP (Passarelli et al., 1997), promoviendo un aumento del catabolismo de HDL, por un lado, mediado por la actividad de la lipasa hepática (HL), debido al incremento de los niveles de TAG y por otro lado por la baja concentración de adiponectina plasmática la cual es producida por el tejido adiposo (Vergès et al., 2014).

Por otro lado, se ha evidenciado que, frente a eventos de hiperglicemia, la memoria metabólica, mantiene el estrés oxidativo a nivel vascular, incluso después de la restauración de los niveles glicémicos (Ihnat et al., 2007), debido al daño a nivel del ADN mitocondrial (Madsen-Bouterse et al., 2010), del ADN nuclear, por la modificación de las histonas (Paneni et al., 2012), por la metilación del ADN, y por los RNAs no codificantes en sus dos formas, mi RNA y lncRNA (Pirola et al., 2011). La relevancia de estos mecanismos cobra mayor importancia a la luz de que, en la actualidad, los marcadores genéticos aún aportan poco valor predictivo para eventos cardiovasculares en DM comparado con los factores de riesgo convencionales (de Vries et al., 2015).

La resistencia a la insulina representa el principal mecanismo patológico que relaciona los factores de riesgo cardiovascular con la DM2 (Reaven, 1997), así como, el aumento del tejido adiposo es la condición subyacente que genera señales denominadas adipocitoquinas, entre ellas: leptina, angiotensinógeno (hipertensión arterial), PAI-1 (estado protrombótico), Interleucina-6, Factor de necrosis tumoral-alfa (estado proinflamatorio). Por otro lado, el adipocito resistente genera ácidos grasos, por aumento de la lipólisis, que contribuye con el aumento de VLDL, LDL y una disminución de HDL (Eckel et al., 2005).

En condiciones normales, las células endoteliales producen óxido nítrico, proceso mediado por la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1, de las siglas: insulin like growth factor-I), generando efectos antiinflamatorios y antitrombóticos, que son anti-aterogénicos (Kuboki et al., 2000; Zeng et al., 2000). Los efectos antiinflamatorios incluyen la disminución de la expresión de moléculas de adhesión de células vasculares y de la secreción de citocinas proinflamatorias. Por el contrario, en condiciones de resistencia a la insulina, la estimulación de los receptores de insulina activa la señalización hacia la vía MAPK, que conduce a la inducción de genes implicados en la proliferación celular y diferenciación (Liu et al., 2001). La activación de la vía MAPK también induce a la endotelina-1 (ET-1) y sus efectos pro-aterogénicos como la vasoconstricción, la proliferación de células lisas vasculares, el aumento de la permeabilidad vascular, el aumento de interleucina-6 y monocitos, dando como resultado, la disfunción endotelial (Hu et al., 1994).

## 2.4 Marco conceptual o glosario.

- Mal control glicémico: Estado de glicemia definido como un valor de HbA1c mayor a 7%.
- Riesgo Cardiovascular: Probabilidad de una persona de daño al corazón o los vasos sanguíneos cuando tiene uno o más factores de riesgo.
- Factor de riesgo cardiovascular se refiere a los aspectos del comportamiento o estilo de vida personal, exposición ambiental, condiciones hereditarias y características, que se determina que, están asociadas con enfermedades cardíacas.
- Grosor de íntima media carotídea: El grosor íntima media de la carótida (GIMC), determinado por ecografía carotídea, evalúa el resultado final de la exposición de las arterias a la carga total de factores de riesgo; y proporciona una definición más precisa del riesgo, más allá de los factores tradicionales.
- Aterosclerosis subclínica: Etapa de la historia natural de la enfermedad aterosclerótica que comprende un largo silente o asintomático.

## **III CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipo y diseño de investigación:**

El presente estudio fue de tipo cuantitativo y de diseño observacional, analítico, transversal.

### **3.2 Unidad de análisis:**

Una persona de uno u otro sexo, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, según criterio de la ADA (ADA, 2009), referido por el paciente o uso de tratamiento para diabetes mellitus.

### **3.3 Población de estudio:**

Personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a consulta externa en la Red Asistencial Rebagliati durante el 2019.

### **3.4 Tipo de muestreo:**

No probabilístico por conveniencia durante el período 2019.

### **3.5 Tamaño de la muestra:**

Por motivos de pandemia, sólo se consiguió reclutar 134 pacientes.

### **3.6 Selección de la muestra:**

Las muestras fueron recolectadas durante la ejecución del proyecto de investigación titulado “Capacidad discriminativa del score de severidad de síndrome metabólico para determinar elevado grosor de la íntima media carotídea en sujetos con diabetes mellitus tipo 2”, considerando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### **3.6.1 Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico de DM2
- Edad mayor a 20 años
- Que firmaron el consentimiento informado

#### **3.6.2 Criterios de exclusión**

- Antecedente de eventos cardiovasculares mayores consignados o referidos: enfermedad cerebrovascular, revascularización por enfermedad coronaria, revascularización por enfermedad arterial periférica, amputación supra o infracondílea por pie diabético isquémico.
- Tratamiento por prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores.
- Diabetes mellitus tipo 1 o LADA
- Cirugía bariátrica

- Paciente hospitalizado por enfermedad aguda en los últimos 6 meses.
- Infección aguda como hepatitis B, hepatitis C, HIV.
- Insuficiencia cardiaca congestiva grado III-IV según NYHA o C y D según AHA, enfermedad renal crónica mayor o igual a 3 o enfermedad hepática Child B, C
- Enfermedad oncológica, hematológica, reumatológica o neurológicas degenerativas,
- Uso de inmunosupresores y corticoides.
- Cirugía y/o Radioterapia a nivel cervical.

### **3.7 Técnicas de recolección de datos:**

#### ***3.7.1 Determinación de indicadores hemodinámicos***

Toma de la presión arterial sistólica y diastólica. Se midió con un tensiómetro anaeroide en el brazo izquierdo, en posición sentada, después de 10 minutos de reposo.

#### ***3.7.2 Determinación de indicadores antropométricos***

- Diámetro de cintura. Se midió con una cinta inelástica a nivel del punto medio entre el borde inferior de la parrilla costal y la cresta ilíaca.
- Determinación de Peso. Se midió mediante una balanza de pie calibrada
- Determinación de Talla. Se midió mediante un tallímetro rígido con el paciente en bipedestación.
- El índice de masa corporal (IMC). Se calculó a partir de las medidas de peso y talla, según la ecuación:  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$ .

### **3.7.3 Determinación de los indicadores Bioquímicos:**

- Determinación de HbA1c. Método de inhibición inmunoturbidimétrica para determinar la cantidad de hemoglobina A1c (HbA1c) como una proporción de la hemoglobina total, en sangre entera humana (% o mmol/mol HbA1c). Para ello, se liberó la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos, mediante la hemólisis de la muestra. La sangre del paciente se puso en contacto con el Reactivo Hemolizante que contiene un detergente (bromuro de tetradeciltrimetilamonio - TTAB) que lisa los glóbulos rojos específicamente. A partir del hemolizado obtenido, se determinó mediante dos reacciones independientes, el nivel de HbA1c y Hb de la muestra. Durante la primera fase de la reacción, la HbA1c de la muestra reaccionó con el anticuerpo específico anti-HbA1c (Reactivo A1), formando complejos antígeno-anticuerpo solubles. Dado que la molécula de HbA1c posee un solo epítipo por  $\beta$ -globina para la fijación del anticuerpo específico, no pueden formarse redes de inmunocomplejos. Con la adición del polihapteno (Reactivo A2), que posee numerosos epítopes por molécula, se produce la reacción de dichas moléculas con el exceso de anticuerpo específico de la primera reacción, dando lugar a inmunocomplejos insolubles que pueden ser medidos turbidimétricamente a 340 nm. De esta manera, cuanto mayor es el contenido de HbA1c de la muestra, menor es la formación de inmunocomplejos insolubles y menor la señal turbidimétrica obtenida.
- Determinación de glucosa. Se midió en suero por análisis enzimático basado en el método de Slein, que utiliza las enzimas hexocinasa y glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. (Slein et al, 1950). La glucosa reacciona con el reactivo enzimático que contiene una mezcla de las enzimas Glucosa Oxidasa (GOD) y Peroxidasa (POD). En la primera

etapa la Glucosa es oxidada a ácido Glucónico por la acción de la enzima GOD, liberándose como producto H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, el cual en una reacción mediada por la enzima POD, reacciona con el ácido p-Hidroxibenzoico y 4- Aminoantipirina produciendo un compuesto coloreado con un máximo de absorción a 505 nm., en cantidad proporcional a la cantidad de Glucosa presente en la muestra.

- Determinación de Colesterol total. El colesterol se determinó por acción de las enzimas Colesterol ester hidrolasa y Colesterol oxidasa. La primera libera el colesterol de los ésteres de colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciéndose peróxido de hidrógeno, el cual, en presencia de la enzima peroxidasa, reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm.
- Determinación de Colesterol LDL. El LDL-Colesterol fue obtenido precipitándolo selectivamente mediante el uso de heparina, en una solución con el punto isoeléctrico adecuado, quedando en solución los colesterolos HDL y VLDL. El LDL-Colesterol precipitado se determinó obteniendo el diferencial entre el Colesterol Total y los colesterolos HDL y VLDL que permanecen en solución por acción de las enzimas Colesterol ester hidrolasa y Colesterol oxidasa que actúan sobre estos últimos. La primera enzima libera el colesterol de los ésteres de colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciéndose peróxido de hidrógeno, el cual en presencia de la enzima peroxidasa reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm.
- Determinación de HDL. Se midió en suero y plasma sin una separación previa, basado en los procedimientos desarrollados Izawa, Okada y



Matsui. (Izawa, Okada y Matsui, 1997). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se separan precipitando selectivamente las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL) mediante el agregado de sulfato de dextrán de PM 50.000 en presencia de iones  $Mg^{++}$ . En el sobrenadante separado por centrifugación, quedan las HDL y se realizó la determinación del colesterol ligado a las mismas, empleando el sistema enzimático Colesterol oxidasa/Peroxidasa con colorimetría según Trinder (Fenol/4-Ami-nofenazona).

- Determinación de triglicéridos. Se midió en suero basado en la reacción enzimática en tres pasos de Fossati (Fossati, Prencipe, 1982). Los triglicéridos fueron hidrolizados por una lipasa específica liberando ácidos grasos y glicerol. El glicerol es fosforilado por la enzima gliceroquinasa y posteriormente, el glicerol-1-fosfato es oxidado a dihidroxiacetona fosfato por la enzima glicerol-fosfato oxidasa, generándose peróxido de hidrógeno. Posteriormente, en una reacción del tipo Trinder, el peróxido de hidrógeno reacciona con 4- Aminoantipirina y el ácido 3,5-Dicloro-2-Hidroxi-bencensulfónico para producir por medio de la enzima peroxidasa un compuesto coloreado en cantidad proporcional a la concentración de triglicéridos presente en la muestra, midiéndose la absorbancia a 520 nm.

#### **3.7.4 Determinación de indicadores de riesgo cardiovascular**

- Score de Framingham. (Wilson et al., 1998) Se calculó consignando los datos de edad, sexo, tabaquismo, presión sistólica, Colesterol total, HDL-colesterol, diabetes. Se utilizó la calculadora online accesible según (D'agostino et al., (2008).
- Score de UKPDS .(Hayes et al., 2013): Se calculó consignando los datos de sexo, edad de diagnóstico, colesterol total, HDL-colesterol, presión

sistólica, duración de diabetes, tabaquismo, HbA1c, fibrilación auricular, etnia. Se utilizó el software UKPDS Risk Engine de libre acceso (Diabetes Trials Unit. The Oxford center for the Diabetes, Endocrinology and Metabolism., 2017).

### 3.7.5 Determinación del grosor de la íntima media carotídea

Se identificaron los siguientes segmentos carotídeos: a) arteria carótida común distal a un cm de la bifurcación carotídea; b) la propia bifurcación y c) arteria carótida interna proximal a un cm de la bifurcación. En el primer segmento, se realizaron tres mediciones de la íntima media carotídea en la pared lejana. Se calculó el GICM como el promedio de las mediciones de ambas carótidas.

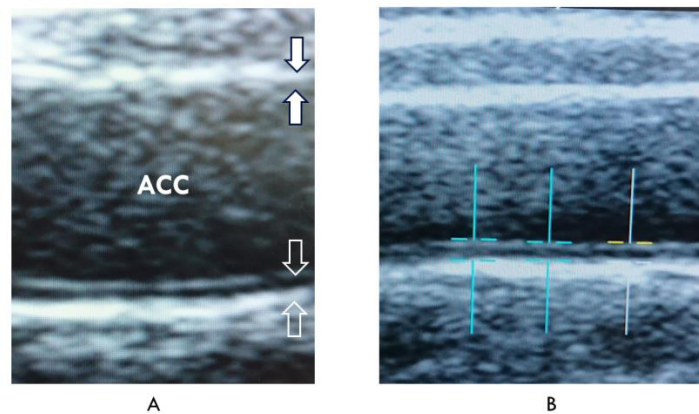


Figura 2. **Imagen ecográfica de la arteria carótida común para la identificación de la íntima media carotídea.** A: Ecografía de arteria carótida común (ACC), en corte longitudinal, mostrando la pared cercana (flechas blancas) y la pared lejana (flechas de bordes blancos). B: Medición del grosor de la íntima media carotídea en la pared lejana de la ACC. Se calcula el promedio de tres medidas a un centímetro proximal a la bifurcación carotídea. Fuente. Elaboración propia

### **3.8 Análisis e interpretación de la información:**

Se realizó el análisis mediante el Software Stata (versión 10). Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. En las variables cuantitativas se hallaron la media y desviación estándar o mediana con rango intercuartílico según la distribución de normalidad determinada por la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizó una prueba T student para variables paramétricas y la prueba de Mann-Whitney para variables no paramétricas con el objetivo de comparar los casos con buen y mal control glicémico definida como HbA1c mayor a 7.0 %. Los FRCV fueron dicotomizados como sigue: los FRCV fueron dicotomizados como presencia o ausencia de cada factor cuyos cortes están definidos según las guías clínicas de prevención de riesgo cardiovascular; el tiempo de enfermedad fue dicotomizada como mayor o menor a 10 años; el GIMC fue dicotomizado en elevado grosor si era mayor a 0.65 mm; las escalas de Framingham y UKPDS fueron dicotomizadas en riesgo alto si era mayor al 20% y 30% respectivamente. Se confeccionaron tablas de contingencia para evaluar asociación independiente entre mal control glicémico con los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Se realizó un análisis de regresión logística binaria para determinar el OR e intervalo de confianza al 95% de los FRCV asociados en forma significativa con el mal control glicémico. Se consideró estadística significativa a un  $p < 0.05$  para dos colas. En caso las variables interviniente multicategóricas se tomó como riesgo basal a la categoría más baja.

### **3.9 Consideraciones éticas.**

El presente estudio siguió los acuerdos de la Declaración de Helsinsky y fue aprobado por el comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.(Anexo N° 1). Se tomaron en cuenta las consideraciones éticas basadas en el consentimiento informado y la confidencialidad de los datos obtenidos (Anexo N° 2).

## **IV. CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1 Análisis, interpretación y discusión de resultados**

En el cuadro 1, se muestra las características sociodemográficas, clínicas y antropométricas de la población de estudio. Se reclutaron un total de 134 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular durante el 2019; la mediana de la edad fue de 61.91 años (RIC: 55.39-67.65) y el 25% fueron del sexo masculino. La mediana de tiempo de enfermedad fue de 10.7 años (RIC: 4.82-18.75). Con respecto a las variables antropométricas, la mediana de IMC y diámetro de cintura fueron de 29.32 Kg/m<sup>2</sup> (RIC: 26.3-32.3) y 98 cm (89.1-104) respectivamente. En relación a las características clínicas, la mediana de presión arterial sistólica fue de 120 mmHg (RIC: 110-140) y la media de presión arterial diastólica fue de 75.2±8.6 mmHg. Un 70% de los pacientes tenían tratamiento para la hipertensión arterial y el 22% refirieron tabaquismo.

**Cuadro 1. Características sociodemográficas, clínicas y antropométricas, Red Asistencial Rebagliati. Lima, 2019.**

Característica	N: 134
Masculino %	25
Edad años (RIC)	61.91 (55.4-67.6)
Tiempo de enfermedad años (RIC)	10.69 (4.8-18.7)
Peso kg (RIC)	73.20 (64.1-81.7)
Talla m (DE)	1.57±0.095
Índice de masa corporal Kg/m <sup>2</sup> (RIC)	29.32 (26.3-32.3)
Diámetro de cintura cm (RIC)	98 (89.1-104)
Presión arterial sistólica mmHg (RIC)	120 (110-140)
Presión arterial diastólica mmHg (DE)	75.2±8.605
Hipertensión (>130/85) %	43
Antihipertensivos %	70
Tabaquismo %	22

RIC: rango intercuantil, DE: desviación estándar. *Fuente.* Elaboración propia

En el cuadro 2, se muestran los factores bioquímicos de riesgo cardiovascular en la población de estudio. Con respecto al control glicémico, la mediana de la glucosa y HbA1c fueron de 8.1% (RIC: 6.9-9.95) y 135 mg/dL (EIC: 109-188) respectivamente. En relación al perfil lipídico, el promedio de colesterol total y LDL colesterol fueron de  $186.74 \pm 42.35$  mg/dL y  $115.82 \pm 36.5$  mg/dL respectivamente. Así mismo, la mediana de HDL-colesterol y triglicéridos fueron de 46 mg/dL (RIC: 40-53) y 170.5 mg/dL (RIC: 119-239.8). Con respecto a los índices lipídicos la mediana de los índices colesterol Total/HDL colesterol y Colesterol no HDL fueron de 3.9 (RIC: 3.3-4.7) y 134 (RIC: 109.2-162.9) respectivamente; mientras que la media del índice LDL colesterol/HDL colesterol fue de  $2.5 \pm 0.8$  mg/dL.

**Cuadro 2. Factores bioquímicos de riesgo cardiovascular, Red Asistencial Rebagliati. Lima, 2019**

Factor de riesgo bioquímico	N: 134
Glucosa mg/dL (RIC)	135 (109-188)
HbA1c % (RIC)	8.1 (6.9-9.95)
Colesterol total mg/dL (DE)	$186.74 \pm 42.35$
HDL colesterol mg/dL (RIC)	46 (40-53)
LDL colesterol mg/dL (DE)	$115.82 \pm 36.5$
Triglicéridos mg/dL (RIC)	170.5 (119-239.8)
Índice Colesterol total/HDL colesterol (RIC)	3.9 (3.3-4.7)
Índice LDL colesterol/HDL colesterol (DE)	$2.5 \pm 0.8$
Colesterol no HDL mg/dL (RIC)	134 (109.2-162.9)

RIC: rango intercuantil, DE: desviación estándar. *Fuente.* Elaboración propia

En el cuadro 3, se muestra el puntaje de riesgo cardiovascular según Framingham, el riesgo para enfermedad coronaria según UKPDS y el grosor de la íntima media carotídea en la población de estudio. Con respecto a los puntajes de riesgo las medianas fueron de 14.95% (RIC: 9.29-25.80) y 16.95% (RIC: 9.7-26.9) para los puntajes de Framingham y UKPDS respectivamente; mientras que, la mediana el grosor de la íntima media carotídea fue de 0.75 (RIC: 0.70-0.90).

**Cuadro 3. Puntaje de riesgo cardiovascular y grosor de íntima media carotídea, Red Asistencial Rebagliati. Lima, 2019**

Característica	N: 134
Puntaje de Framingham % (RIC)	14.95 (9.29-25.80)
Puntaje UKPDS % (RIC)	16.95 (9.7-26.9)
Grosor de íntima media carotídea (RIC)	0.75 (0.70-0.90)

*Fuente.* Elaboración propia

En el cuadro 4, se presentan las variables cardiometabólicas de los casos según control glicémico. Los pacientes con mal control glicémico presentaron, en forma significativa, mayor tiempo de enfermedad. De la misma manera, los pacientes mal controlados tuvieron una presión arterial diastólica más elevada. Con respecto al perfil lipídico, el grupo de mal control glicémico presentó mayores niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol no HDL. Con referencia a la estimación de riesgo cardiovascular, los pacientes mal controlados presentaron mayor riesgo cardiovascular por el puntaje de UKPDS para enfermedad coronaria.



**Cuadro 4. Factores de riesgo cardiovasculares según control glicémico, Red Asistencial Rebagliati. Lima, 2019**

Característica	HbA1C<7%	HbA1C>7%	P
	N:39	N:95	
Edad (años) (IQR)	62.38 (53.35-68.48)	61.34 (56.41-67.62)	0.351
Tiempo de enfermedad (años) (IQR)	7.04 (4.52-10.81)	14.80 (4.84-20.67)	0.003
IMC (IQR)	29.41 (26.1-33.7)	29.05(26.56-31.94)	0.277
Cintura (IQR)	98 (90-103.75)	98(89-104)	0.366
Presión sistólica (IQR)	120 (110-130)	120 (110-140)	0.050
Presión diastólica (DE)	72.44 (8.62)	76.32 (8.39)	0.017
Glucosa (IQR)	105 (96.5-115)	164 (130.5-222)	0.000
HbA1c (IQR)	6.20 (5.85-6.70)	9 (8-10.4)	0.000
Colesterol total (DE)	175.54 (33.52)	191.34 (44.84)	0.049
HDL-colesterol (IQR)	44 (40-53.50)	46 (39.5-53)	0.258
LDL-colesterol (DE)	109.79 (30.60)	118.29 (38.54)	0.222
Triglicéridos (IQR)	148 (102-184)	183 (127-246.5)	0.013
Colesterol total/HDL-colesterol (IQR)	3.79 (3.25-4.4)	3.94 (3.31-4.76)	0.19
LDL-colesterol/HDL-colesterol (DE)	2.48 (0.90)	2.52 (0.82)	0.79
Colesterol NO HDL	131 (IQR: 107.5-147)	140 (11.5-171)	0.03
Framingham (IQR)	13.70 (10.36-18.25)	15.20 (9.07-26.5)	0.174
UKPDS (IQR)	11.10 (8-17.15)	18.20 (10.5-27.9)	0.002
GIMC (IQR)	0.80 (0.65-0.90)	0.75 (0.7-0.9)	0.491

*Fuente.* Elaboración propia

En el cuadro 5, se muestra las comorbilidades de los pacientes según control glicémico. Los pacientes mal controlados presentaron una mayor prevalencia de hipertensión arterial sistólica, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

**Cuadro 5. Prevalencia de comorbilidades en pacientes con diabetes mellitus según control glicémico, Red Asistencial Rebagliati. Lima, 2019**

	HBA1C<7%		HBA1C>7%		P
	N:39		N:95		
IMC Mayor 25	31	79.49	79	83.16	0.626
IMC Mayor 30	19	48.72	42	44.21	0.704
Obesidad Abdominal ATP	26	66.67	62	65.26	1.000
Obesidad Abdominal IDF	34	87.18	85	89.47	0.765
Hipertensión Sistólica	6	15.38	31	32.63	0.043
Hipertensión Diastólica	2	5.13	13	13.68	0.229
Hipertensión Arterial	14	35.90	44	46.32	0.338
Hipercolesterolemia	7	17.95	43	45.26	0.003
HDL-colesterol bajo	20	51.28	49	51.58	1.000
LDL-colesterol elevado	23	58.97	61	64.21	0.694
Hipertrigliceridemia	18	46.15	65	68.42	0.019
colesterol/HDL-colesterol	14	35.90	39	41.05	0.877
LDL-colesterol/HDL-colesterol	14	35.90	40	42.11	0.564
Colesterol no HDL elevado	20	51.28	55	57.89	0.566

*Fuente.* Elaboración propia

En los cuadros 6 y 7, se presentan los principales factores asociados a la presencia de mal control glicémico en la población de estudio. Se encontró que el mal control glicémico se asoció a un mayor tiempo de enfermedad, hipercolesterolemia, hiperglicemia y el no presentar un índice colesterol total/HDL-colesterol elevado.

El tener un tiempo de enfermedad mayor a 10 años aumenta en 4.24 (CI95%: 1.33-13.5) veces la probabilidad de mal control glicémico. De la misma manera, el presentar hipercolesterolemia e hiperglicemia aumenta en 8.84 (CI95%: 1.6-48.84) y 14.69 (CI95%: 3.34-64.68) veces la probabilidad de mal control glicémico. Por su parte, el no presentar un índice colesterol total/HDL-colesterol elevado disminuye la probabilidad de mal control glicémico (OR: 0.09, CI95%: 0.01-0.91).

**Cuadro 6. Modelo de regresión logística binaria para mal control glicémico**

	<b>coeff b</b>	<b>exp(b)</b>	<b>lower</b>	<b>upper</b>	<b>p-value</b>
T ENF MAYOR 10 AÑOS	1.45	4.24	1.33	13.50	0.01
col200	2.18	8.84	1.60	48.84	0.01
gluc100	2.69	14.69	3.34	64.68	0.00
col/hdl elevado	-2.38	0.09	0.01	0.91	0.04

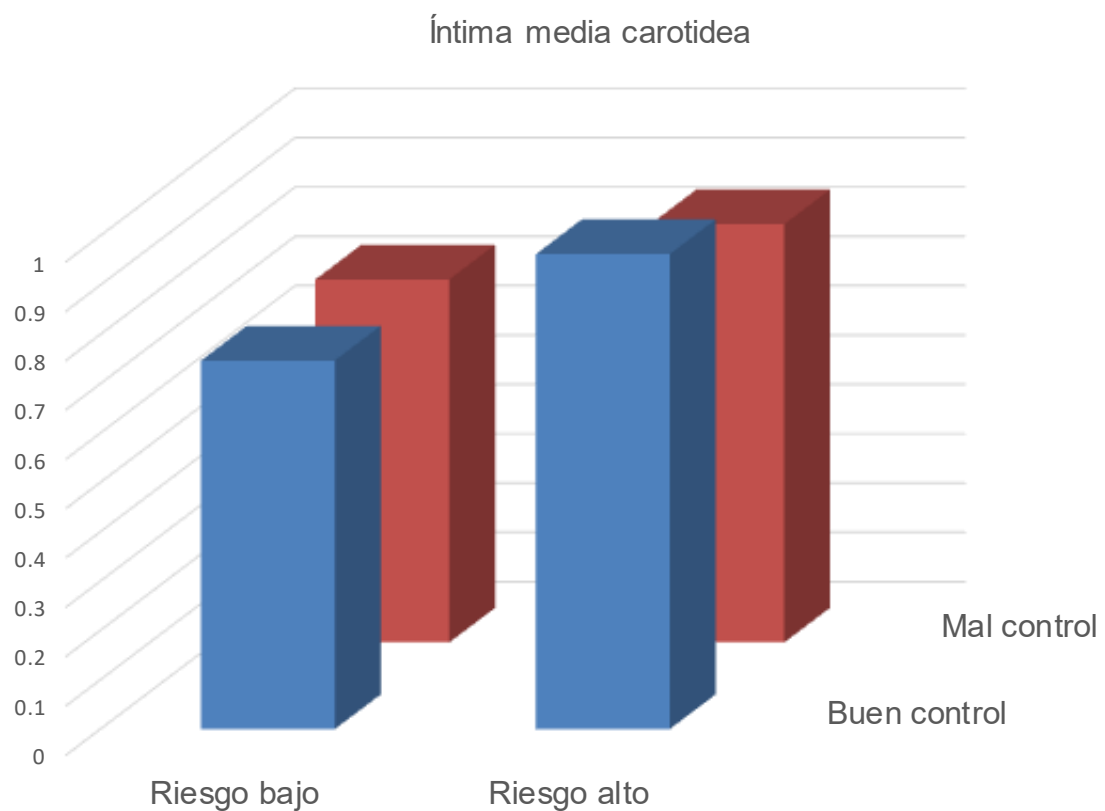
*Fuente.* Elaboración propia

Cuadro 7. Regresión logística binaria múltiple para mal control glicémico

	<i>coeff b</i>	<i>s.e.</i>	<i>Wald</i>	<i>p-value</i>	<i>exp(b)</i>	<i>lower</i>	<i>upper</i>
Intercept	-3.52	1.44	6.00	0.01	0.03		
sexo	-0.69	0.88	0.61	0.43	0.50	0.09	2.82
DM>10 años	1.45	0.59	5.99	0.01	4.24	1.33	13.50
Antihipertensivos	0.23	0.63	0.13	0.72	1.26	0.37	4.28
Tabaquismo	0.65	1.80	0.13	0.72	1.91	0.06	65.56
Sobrepeso	0.51	0.82	0.39	0.53	1.66	0.33	8.30
Obesidad	-0.31	0.66	0.23	0.63	0.73	0.20	2.66
Obesidad visceral (ATP)	-0.07	0.87	0.01	0.94	0.93	0.17	5.13
Obesidad visceral (IDF)	-0.19	0.99	0.04	0.85	0.83	0.12	5.80
Presión sistólica>130	0.51	1.03	0.24	0.62	1.66	0.22	12.58
Presión diastólica>85	1.72	1.42	1.46	0.23	5.56	0.35	89.50
Hipertensión arterial	-0.51	0.91	0.31	0.58	0.60	0.10	3.60
Colesterol>200	2.18	0.87	6.25	0.01	8.84	1.60	48.84
HDL colesterol bajo	0.74	0.77	0.93	0.34	2.10	0.46	9.51
LDL>100	-0.83	0.78	1.14	0.29	0.44	0.10	2.00
Triglicéridos>150	1.27	0.73	3.06	0.08	3.57	0.86	14.91
Glucosa>100	2.69	0.76	12.63	0.00	14.69	3.34	64.68
Colesterol total /HDL elevado	-2.38	1.17	4.17	0.04	0.09	0.01	0.91
LDL/HDL elevado	1.81	1.12	2.62	0.11	6.14	0.68	55.26
Colesterol no HDL elevado	-0.62	0.89	0.48	0.49	0.54	0.09	3.10
Framingham>20%	1.53	0.88	2.98	0.08	4.60	0.81	26.06
UKPDS>20%	1.13	1.14	0.98	0.32	3.10	0.33	28.98
GIMC>0.65	1.12	0.65	2.96	0.09	3.06	0.86	10.94

*Fuente.* Elaboración propia

En la figura 2, se presenta los valores de íntima media carotidea según presencia de mal control glicémico y riesgo coronario elevado según UKPDS, se observa que, en ambas categorías de control metabólico, los casos con riesgo coronario elevado, estimado por el puntaje UKPDS, presentaron, en forma significativa, mayor grosor de íntima media carotidea.



**Figura 3. Íntima media carotidea según control metabólico y riesgo coronario elevado según UKPDS.** Fuente. Elaboración propia.

## 4.2 Prueba de hipótesis (Ver cuadro 8)

### Hipótesis general

- **Ho:** Los factores de riesgo cardiovascular no se asocian al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Red Asistencial Rebagliati, EsSalud 2019.
- **Hi:** Los factores de riesgo cardiovascular se asocian al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Red Asistencial Rebagliati, EsSalud 2019.

**Nivel de significancia:**  $\alpha = 0,05$

**Análisis:** Regresión logística binaria para mal control glicémico

#### **Estadístico:**

Hosmer P: 0.56, si se ajusta al modelo de regresión

Chi-cuadrado  $p < 0.000$ , el modelo es explicativo ( $R^2: 0.50$ )

Precisión: 0.83

**Resultado:** Se rechaza la hipótesis nula

Cuadro 8. **Análisis estadístico de la regresión logística binaria múltiple para mal control glicémico**

LL0	-80.81
LL1	-51.79
Chi-Sq	58.04
df	25
p-value	0.0002
alpha	0.05
sig	Yes
R-Sq (L)	0.36
R-Sq (CS)	0.35
R-Sq (N)	0.50
Hosmer	128.02
df	131
p-value	0.56
alpha	0.05
sig	no

*Fuente.* Elaboración propia.

### 4.3 Discusión

El presente estudio evaluó los factores de riesgo cardiovascular asociados al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin antecedentes previos de enfermedad cardiovascular atendidos en el contexto ambulatorio. Se encontró que, aplicando un modelo de regresión logística binaria, el tiempo de enfermedad, la presencia de hiperglicemia y de hipercolesterolemia, aumentaron la probabilidad de mal control metabólico, mientras que la ausencia de un índice colesterol total/HDL colesterol elevado disminuyó dicha probabilidad. Adicionalmente, tanto en los grupos de buen y mal control glicémico, el presentar un riesgo elevado cardiovascular, estimado por el puntaje UKPDS para enfermedad coronaria (mayor al 30%), se asoció a un valor de grosor de íntima media carotídea significativamente más elevado.

Los resultados del presente trabajo concuerdan con otros estudios donde se evidencia una asociación fuerte entre diferentes factores de riesgo cardiovascular con el mal control glicémico. La revisión sistemática realizada por Sánchez et al. (2012), que compiló estudios en población americana en un total de 36,332 pacientes con DM2, encontró que tanto la duración de la enfermedad como los lípidos se asociaron a mal control glicémico. Estos hallazgos sugieren que un mayor tiempo de exposición a la glucotoxicidad (mayor tiempo de enfermedad) y a la lipotoxicidad (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y colesterol no HDL elevado) contribuiría con el desarrollo de disfunción endotelial (hipertensión arterial, aterosclerosis) (Yozgatli et al., 2018, Monnier et al., 2019).

En los pacientes con un riesgo elevado para enfermedad coronaria estimado por UKPDS, se encontró, en ambas categorías de control glicémico, un mayor grosor de la íntima media carotídea (GIMC). El GIMC es un parámetro



temprano de aterosclerosis subclínica. EL puntaje de UKPDS es un modelo de predicción clínica (Stevens et al., 2001) que incluyen factores de riesgo cardiovascular como la edad, sexo, etnia, duración de la diabetes, fibrilación auricular, tabaquismo, HbA1c, PA sistólica, CT y HDL-c, los resultados obtenidos demuestran que la agregación de estos factores de riesgo se asocian a la progresión del proceso de aterosclerosis en pacientes con DM2 (Patel et al., 2016). Según nuestros hallazgos el tiempo de enfermedad, el mal control glicémico, la hipertensión y la dislipidemia cumplirían un rol determinante, motivo por el que las estrategias para lograr metas de control triple (glucosa, presión, lípidos), son muy importantes como lo demostrado en la literatura (Pedersen & Gæde, 2003). Cabe señalar que, en nuestra población de estudio, el 71% se encontraron con mal control glicémico y solo el 8.9% alcanzaron metas de los tres parámetros mencionados.

Desde el punto de vista bioquímico, es conocida la relación entre dislipidemia aterogénica y DM2, caracterizada por triglicéridos elevados, HDL-colesterol bajo, partículas de LDL colesterol pequeñas densas, y el proceso de aterosclerosis. En nuestro estudio, tanto la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y colesterol no HDL, se encontraron elevados en el grupo de mal control. Estos resultados son similares a los encontrados por Fernández (2015), determinando correlación significativa entre HbA1c elevada con las fracciones colesterol total, triglicéridos y VLDL. En nuestro estudio, la asociación de mal control glicémico con valores elevados de colesterol no HDL (que incluye las partículas ricas en triglicéridos como VLDL, remanentes de LDL) es equivalente con esos hallazgos. La contribución de la lipotoxicidad en la patogenia de la enfermedad se relaciona a la generación de insulino resistencia en los tejidos como el hígado, músculo, tejido adiposo y endotelio causando aumento de estrés oxidativo y alteración de la acción de la insulina a nivel post- receptor, como consecuencia se produce una menor captación de glucosa, mayor lipólisis y disfunción endotelial (Reaven, 1997, Eckel et al., 2005).

La ausencia de índice colesterol total/HDL colesterol elevado se asoció a una menor probabilidad de mal control glicémico. Este parámetro refleja el riesgo cardiovascular determinado por el aumento de los niveles de colesterol total en relación a una disminución de los niveles de HDL-colesterol. En el presente estudio no se encontró asociación significativa con niveles de HDL-colesterol bajo, en parte porque la prevalencia del mismo fue similar en ambos grupos de control glicémico. Sin embargo, la correlación inversa encontrada en el estudio de regresión logística va en concordancia por lo encontrado por Fernández (2015), en donde los valores de HbA1c normales se correlacionaban mejor con las partículas de HDL y LDL, mientras que los valores de HbA1c elevadas con las partículas de colesterol total, triglicéridos y VLDL, respectivamente.

Otros factores también pueden influir en el control metabólico de los pacientes con DM2. La elevada prevalencia de obesidad (IMC>30) y obesidad abdominal, no permite demostrar el impacto de la adiposidad o distribución de la masa grasa sobre los parámetros estudiados. La presencia de antecedentes de tabaquismo (22%) y sedentarismo (73%), en la población de estudio, no demostraron asociación posiblemente por la falta de poder estadístico para detectar diferencias. Otros factores socio-culturales como grado de instrucción, nivel socioeconómico pueden tener un impacto, pero más relacionado a las oportunidades de acceso a la salud que con algún rol patogénico en la enfermedad (Sánchez et al., 2012).

El uso de tratamiento antihiperглиcémico, antihipertensivo e hipolipemiente puede modificar los valores evaluados en el presente estudio y alterar el análisis de los resultados sesgando el impacto de los diferentes factores de riesgo modificables sobre el control metabólico de los pacientes, es así que, Freitas et al, en el 2017, encontró en un análisis multivariado, que el uso combinado o no, de insulina, se asociaba a mal control glicémico. El

tratamiento farmacológico puede influir de muchas maneras sobre el control glicémico y su impacto en las complicaciones cardiovasculares. Dentro de los efectos terapéuticos, la hipoglicemia, el aumento de peso y la hiperglicemia postprandial pueden influir en el riesgo de eventos cardiovasculares, por tal motivo, el esquema terapéutico ideal debería sostenerse en un menor riesgo de hipoglicemia, menor ganancia de peso (menor resistencia a la insulina) y un mejor control de la hiperglicemia postprandial.

Con respecto a las limitaciones del estudio, las restricciones impuestas por la pandemia de Covid-19, no permitió reclutar más pacientes, limitando el poder estadístico del análisis de resultados, lo cual puede influir en la fuerza de asociación de los diferentes factores cardiovasculares estudiados sobre el control glicémico. A pesar de las limitaciones mencionadas, el análisis de regresión múltiple permite determinar un modelo explicativo de aquellos factores que pueden influir en mayor o menor medida con la probabilidad de presentar mal control glicémico, de tal forma que permite generar nuevas líneas de investigación en el campo epidemiológico, clínico y ciencias básicas.

Como fortaleza, el estudio ha permitido determinar un modelo explicativo del comportamiento de los diferentes factores cardiovasculares sobre el control glicémico y su asociación con parámetros clínicos como la estimación del riesgo cardiovascular por Framingham y UKPDS, así como un parámetro de aterosclerosis subclínica como el grosor de la íntima media carotídea. Estos resultados plantean la necesidad de seguir profundizando en estudios de factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos más tempranos que contribuyan a un manejo integral, multidisciplinario, centrado en las características del paciente con la intención de llegar a una medicina de precisión individualizada.

## CONCLUSIONES

1. Se demostró mediante un modelo explicativo que, la agregación de factores de riesgo cardiovascular se asoció al mal control glicémico por lo que la prevención primaria cardiovascular a través del abordaje multifactorial es la base para el manejo integral de pacientes con DM2.
2. Se identificó que los marcadores bioquímicos de los factores de riesgo cardiovasculares asociados al mal control glicémico fueron: mayores niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol no HDL; así mismo, este grupo presentó mayor prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
3. El grupo con mal control glicémico presentó: mayor tiempo de enfermedad, mayores niveles de presión arterial diastólica, mayor prevalencia de hipertensión sistólica.
4. No se demostró asociación entre los indicadores antropométricos y sociodemográficos con el mal control glicémico.
5. Se determinó que el grupo con mal control glicémico presentó un mayor score de riesgo cardiovascular coronario estimado por UKPDS.
6. Tanto los pacientes con buen y mal control glicémico que presentaron mayor riesgo cardiovascular coronario estimado por UKPDS presentaron mayor grosor de la íntima media carotídea.

## RECOMENDACIONES

1. Establecer estudios longitudinales multicéntricos para determinar la relación causa-efecto de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en las diferentes regiones del país para validar el impacto real con datos locales.
2. Reforzar las metas de control multifactorial en los programas de diabetes mellitus para lograr un mejor impacto en la calidad de vida y el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en los pacientes con diabetes mellitus.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):818-28. doi: 10.1056/NEJMoa1006524. PMID: 21366473; PMCID: PMC4083508.
2. Adler, A. I., Stratton, I. M., Neil, H. A. W., Yudkin, J. S., Matthews, D. R., Cull, C. A., Wright, A. D., Turner, R. C., & Holman, R. R. (2000). Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. *BMJ*, 321(7258), 412-419. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>
3. Allen DW, Schroeder WA, Balog J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin: A study on the effect of stallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content. *J Am Chem Soc.* 1958; 80: 1628-1634.
4. Amadori M (1929a) The condensation product of glucose and p-anisidine. *Atti R Accad Naz Lincei* 9:226–230
5. American Diabetes Association. (2009). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus | *Diabetes Care*. *Diabetes care*, 32(supp 1), s62-s67.
6. Anderson, R. A., Evans, M. L., Ellis, G. R., Graham, J., Morris, K., Jackson, S. K., Lewis, M. J., Rees, A., & Frenneaux, M. P. (2001). The relationships between post-prandial lipaemia, endothelial function and oxidative stress in healthy individuals and patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 154(2), 475-483. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)00499-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00499-8) Azañedo, D.,
8. Bagdade, J. D., Lane, J. T., Subbaiah, P. V., Otto, M. E., & Ritter, M. C. (1993). Accelerated cholesteryl ester transfer in noninsulin-dependent

- diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 104(1-2), 69-77. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(93\)90177-v](https://doi.org/10.1016/0021-9150(93)90177-v)
9. Bazo-Alvarez, J. C., Quispe, R., Peralta, F., Poterico, J. A., Valle, G. A., Burroughs, M., Pillay, T., Gilman, R. H., Checkley, W., Malaga, G., Smeeth, L., Bernabé-Ortiz, A., & Miranda, J. J. (2015). Agreement Between Cardiovascular Disease Risk Scores in Resource-Limited Settings: Evidence from 5 Peruvian Sites. *Critical Pathways in Cardiology*, 14(2), 74-80. <https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000045>
  10. Benoit, S. R., Fleming, R., Philis-Tsimikas, A., & Ji, M. (2005). Predictors of glycemic control among patients with Type 2 diabetes: A longitudinal study. *BMC Public Health*, 5(1), 36. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-5-36>
  11. Bernabé-Ortiz, A., Carrillo-Larco, R. M., Gilman, R. H., Checkley, W., Smeeth, L., & Miranda, J. J. (2016). Contribution of modifiable risk factors for hypertension and type-2 diabetes in Peruvian resource-limited settings. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 70(1), 49-55. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-205988>
  12. Bertoluci, M. C., & Rocha, V. Z. (2017). Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes.
  13. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0225-1> Blumenthal,
  14. Blumenthal, K.J., Larkin, M.E., Winning, G. *et al.* Changes in glycemic control from 1996 to 2006 among adults with type 2 diabetes: a longitudinal cohort study. *BMC Health Serv Res* 10, 158 (2010). <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-158>
  15. Brindisi, M.-C., Guiu, B., Duvillard, L., Athias, A., Rollot, F., Bouillet, B., Beacco, M., Hillon, P., Cercueil, J.-P., Verges, B., & Petit, J.-M. (2012). Liver fat content is associated with an increase in cholesterol synthesis independent of statin therapy use in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 224(2), 465-468. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.016>
  16. Bunn, H. F., Haney, D. N., Gabbay, K. H., & Gallop, P. M. (1975). Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 67(1), 103-109. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(75\)90289-2](https://doi.org/10.1016/0006-291x(75)90289-2)
  17. Bunn, H. F., Haney, D. N., Kamin, S., Gabbay, K. H., & Gallop, P. M. (1976). The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *The Journal of Clinical Investigation*, 57(6), 1652-1659. <https://doi.org/10.1172/JC1108436>
  18. Carrillo-Larco, R. M., Barengo, N. C., Albitres-Flores, L., & Bernabe-Ortiz, A. (2019). The risk of mortality among people with type 2 diabetes in Latin

- America: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 35(4), e3139. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3139>
19. Chambilla Huellcacure, E. M. (2015). *Control clínico y metabólico de la Diabetes Mellitus tipo 2 y presencia de complicaciones crónicas en pacientes del consultorio externo de endocrinología, Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa – Febrero 2015.*
  20. Chávez I. (2018). Factores asociados al control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del programa de diabetes. Hospital ESSALUD – II Tarapoto. Julio – noviembre 2016. *Universidad Nacional de San Martín-Tarapoto*. <http://repositorio.unsm.edu.pe/handle/11458/2647>
  21. Chiu, C.-J., & Wray, L. A. (2009). Factors Predicting Glycemic Control in Middle-Aged and Older Adults With Type 2 Diabetes. *Preventing Chronic Disease*, 7(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811503/>
  22. Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271-281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
  23. Cismaru, G., Serban, T., & Tirpe, A. (2021). Ultrasound Methods in the Evaluation of Atherosclerosis: From Pathophysiology to Clinic. *Biomedicines*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040418>
  24. Clarke, P., Gray, A., Adler, A., Stevens, R., Raikou, M., Cull, C., Stratton, I., Holman, R., & UKPDS Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study. (2001). Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with type II diabetes (UKPDS No. 51). *Diabetologia*, 44(3), 298-304. <https://doi.org/10.1007/s001250051617>
  25. Condori, R. (2017). *Asociación entre valores de referencia internacional de hemoglobina glicosilada y perfil lipídico con enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2. Clínica Maison de Santé. Perú 2015-2016.* [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/6059/Condori\\_br.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/6059/Condori_br.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  26. Cosentino, F., Eto, M., De Paolis, P., van der Loo, B., Bachschmid, M., Ullrich, V., Kouroedov, A., Delli Gatti, C., Joch, H., Volpe, M., & Lüscher, T. F. (2003). High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: Role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation*, 107(7), 1017-1023. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000051367.92927.07>
  27. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary



- care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579. Epub 2008 Jan 22.
28. de Vries, P. S., Kavousi, M., Ligthart, S., Uitterlinden, A. G., Hofman, A., Franco, O. H., & Dehghan, (2015). Incremental predictive value of 152 single nucleotide polymorphisms in the 10- year risk prediction of incident coronary heart disease: The Rotterdam Study. *International Journal of Epidemiology*, 44(2), 682-688. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv070>
  29. Diabetes Trials Unit. The Oxford center for the Diabetes, Endocrinology and Metabolism. (2017). UKPDS Risk Engine v2.01. <https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/>.
  30. Duvillard, L., Pont, F., Florentin, E., Galland-Jos, C., Gambert, P., & Vergès, B. (2000). Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes: A stable isotope kinetic study. *European Journal of Clinical Investigation*, 30(8), 685-694.
  31. Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet (London, England)*, 365(9468), 1415-1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)
  32. Elgart, J. F., Prestes, M., Gonzalez, L., Rucci, E., & Gagliardino, J. J. (2017). Relation between cost of drug treatment and body mass index in people with type 2 diabetes in Latin America. *PLoS ONE*, 12(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189755>
  33. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001).
  34. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2486-2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
  35. Feingold, K. R., Grunfeld, C., Pang, M., Doerrler, W., & Krauss, R. M. (1992). LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes.
  36. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*, 12(12), 1496-1502. <https://doi.org/10.1161/01.atv.12.12.1496>
  37. Fernandez, J. (2015). *Relación entre la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el perfil lipídico en pacientes que acudieron al SAAAC durante el período 2010-2013*. [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/4595/Fern%  
c3%a1nde\\_z\\_ej.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/4595/Fern%c3%a1nde_z_ej.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  38. Fossati P, Prencipe L. 1982. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 28: 2077-2080.

39. Freitas, C. (2017). *Frecuencia del control glicémico inadecuado y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2014-2015*. [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/6447/Freitas\\_vc.pdf?s\\_equence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/6447/Freitas_vc.pdf?s_equence=1&isAllowed=y)
40. Goff, D. C., Lloyd-Jones, D. M., Bennett, G., Coady, S., D'Agostino, R. B., Gibbons, R., Greenland, P., Lackland, D. T., Levy, D., O'Donnell, C. J., Robinson, J. G., Schwartz, J. S., Shero, S. T., Smith,
41. S. C., Sorlie, P., Stone, N. J., & Wilson, P. W. F. (2014). 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25), 2935-2959. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.005>
42. Golay, A., Zech, L., Shi, M. Z., Chiou, Y. A., Reaven, G. M., & Chen, Y. D. (1987). High density lipoprotein (HDL) metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: Measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 65(3), 512-518. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-3-512>
43. Haffner, S. M., Lehto, S., Rönnekaa, T., Pyörälä, K., & Laakso, M. (1998). Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 339(4), 229-234. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>
44. Hayes, A. J., Leal, J., Gray, A. M., Holman, R. R., & Clarke, P. M. (2013). UKPDS outcomes model 2: A new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*, 56(9), 1925-1933. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2940-y>
45. Hernández-Romieu, A. C., Elnecafé-Olaiz, A., Huerta-Urbe, N., & Reynoso-Noverón, N. (2011).
46. Análisis de una encuesta poblacional para determinar los factores asociados al control de la diabetes mellitus en México. *Salud Pública de México*, 53(1), 34-39. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342011000100006>
47. Hodge JE (1953) Dehydrated foods: chemistry of browning reactions in model systems. *J Agric Food Chem* 1:928–943
48. Hu, R. M., Wu, L. M., Frank, H. J., Pedram, A., & Levin, E. R. (1994). Insulin stimulates thyroid hormone receptor alpha gene expression in cultured bovine aortic endothelial cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 103(1-2), 65-71. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(94\)90070-1](https://doi.org/10.1016/0303-7207(94)90070-1)
49. Ihnat, M. A., Thorpe, J. E., Kamat, C. D., Szabó, C., Green, D. E., Warnke, L. A., Lacza, Z., Cselenyák, A., Ross, K., Shakir, S., Piconi, L.,

- Kaltreider, R. C., & Ceriello, A. (2007). Reactive oxygen species mediate a cellular «memory» of high glucose stress signalling. *Diabetologia*, *50*(7), 1523-1531. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0684-2>
50. Inoguchi, T., Li, P., Umeda, F., Yu, H. Y., Kakimoto, M., Imamura, M., Aoki, T., Etoh, T., Hashimoto, T., Naruse, M., Sano, H., Utsumi, H., & Nawata, H. (2000). High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, *49*(11), 1939-1945. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.11.1939>
51. Irshad, Z., Xue, M., Ashour, A., Larkin, J. R., Thornalley, P. J., & Rabbani, N. (2019). Activation of the unfolded protein response in high glucose treated endothelial cells is mediated by methylglyoxal. *Scientific Reports*, *9*(1), 7889. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44358-1>
52. Izawa, S., Okada, M., Matsui, H. and Horita, Y.J. (1997) Quantitative Determination of HDL Cholesterol MD. *Medicine and Pharmaceutical Science*, *37*, 1385-1388.
53. Jasso-Huamán, L. E., Villena-Pacheco, A., & Guevara-Linares, X. (2015). Control metabólico en pacientes diabéticos ambulatorios de un hospital general. *Revista Medica Herediana*, *26*(3), 167-172.
54. Kaiser, N., Sasson, S., Feener, E. P., Boukobza-Vardi, N., Higashi, S., Moller, D. E., Davidheiser, S., Przybylski, R. J., & King, G. L. (1993). Differential Regulation of Glucose Transport and Transporters by Glucose in Vascular Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Diabetes*, *42*(1), 80-89. <https://doi.org/10.2337/diab.42.1.80>
55. Kawamoto, R., Tomita, H., Ohtsuka, N., Inoue, A., & Kamitani, A. (2007). Metabolic Syndrome, Diabetes and Subclinical Atherosclerosis as Assessed by Carotid Intima-Media Thickness. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *14*(2), 78-85. <https://doi.org/10.5551/jat.14.78>
56. Kawano, H., Motoyama, T., Hirashima, O., Hirai, N., Miyao, Y., Sakamoto, T., Kugiyama, K., Ogawa, H., & Yasue, H. (1999). Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *Journal of the American College of Cardiology*, *34*(1), 146-154. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00168-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00168-0)
57. Kim, C.-J., Kang, H. S., Schlenk, E. A., & Chae, S.-M. (2015). Assessment of cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes and metabolic syndrome: Framingham versus UKPDS equations. *The Diabetes Educator*, *41*(2), 203-213. <https://doi.org/10.1177/0145721715572154>
58. Kuboki, K., Jiang, Z. Y., Takahara, N., Ha, S. W., Igarashi, M., Yamauchi, T., Feener, E. P., Herbert, T. P., Rhodes, C. J., & King, G. L. (2000). Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: A specific vascular action of

- insulin. *Circulation*, 101(6), 676-681. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.6.676>
59. Lee, J., & Ozcan, U. (2014). Unfolded protein response signaling and metabolic diseases. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(3), 1203-1211. <https://doi.org/10.1074/jbc.R113.534743>
  60. Lee, T. S., Saltsman, K. A., Ohashi, H., & King, G. L. (1989). Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: Proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(13), 5141-5145. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.13.5141>
  61. Liu, D., Du, C., Shao, W., & Ma, G. (2020). Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9879463>
  62. Liu, W., Liu, Y., & Lowe, W. L. (2001). The role of phosphatidylinositol 3-kinase and the mitogen- activated protein kinases in insulin-like growth factor-I-mediated effects in vascular endothelial cells. *Endocrinology*, 142(5), 1710-1719. <https://doi.org/10.1210/endo.142.5.8136>
  63. Lynch, J. J., Ferro, T. J., Blumenstock, F. A., Brockenauer, A. M., & Malik, A. B. (1990). Increased endothelial albumin permeability mediated by protein kinase C activation. *The Journal of Clinical Investigation*, 85(6), 1991-1998. <https://doi.org/10.1172/JCI114663>
  64. Madsen-Bouterse, S. A., Mohammad, G., Kanwar, M., & Kowluru, R. A. (2010). Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy, and the metabolic memory phenomenon associated with its progression. *Antioxidants & Redox Signaling*, 13(6), 797-805. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2932>
  65. Martins, N. S., Mello, D. S. S., Barreto, J., Soares, A. A. S., Breder, I., Cunha, J., Nadruz, W., Coelho
  66. Filho, O. R., Matos-Souza, J. R., Coelho, O. R., Munhoz, D. B., Silva, J. C. Q. e, Sposito, A. C., & Carvalho, L. S. F. (2019). Prevalence, treatment, and control of dyslipidemia in diabetic participants of two brazilian cohorts: A place far from heaven. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992), 3-8.
  67. Monnier, L., Colette, C., Schlienger, J.-L., Bauduceau, B., & R Owens, D. (2019). Glucocentric risk factors for macrovascular complications in diabetes: Glucose 'legacy' and 'variability'-what we see, know and try to comprehend. *Diabetes & Metabolism*, 45(5), 401-408. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.01.007>
  68. Monnier, V. M., & Cerami, A. (1981). Nonenzymatic browning in vivo: Possible process for aging of long-lived proteins. *Science (New York, N.Y.)*, 211(4481), 491-493. <https://doi.org/10.1126/science.6779377>

69. Morales-Villegas, E. (2014). Dyslipidemia, Hypertension and Diabetes Metaflammation. A Unique Mechanism for 3 Risk Factors. *Current Hypertension Reviews*.
70. Nahmias, A., Stahel, P., Xiao, C., & Lewis, G. F. (2020). Glycemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Exploring the Gap Between Risk Marker and Risk Factor. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00100>
71. Nathan, D. M. (2014). The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*, 37(1), 9-16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
72. Nishikawa, T., Edelstein, D., Du, X. L., Yamagishi, S., Matsumura, T., Kaneda, Y., Yorek, M. A., Beebe, D., Oates, P. J., Hammes, H. P., Giardino, I., & Brownlee, M. (2000). Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 404(6779), 787-790. <https://doi.org/10.1038/35008121>
73. Ola, M. S., Berkich, D. A., Xu, Y., King, M. T., Gardner, T. W., Simpson, I., & LaNoue, K. F. (2006). Analysis of glucose metabolism in diabetic rat retinas. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 290(6), E1057-1067. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00323.2005>
74. Ooi, E. M. M., Ng, T. W. K., Chan, D. C., & Watts, G. F. (2009). Plasma markers of cholesterol homeostasis in metabolic syndrome subjects with or without type-2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 85(3), 310-316. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.06.003>
75. Oyama, T., Miyasita, Y., Watanabe, H., & Shirai, K. (2006). The role of polyol pathway in high glucose-induced endothelial cell damages. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 73(3), 227-234. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.02.010>
76. Paneni, F., Mocharla, P., Akhmedov, A., Costantino, S., Osto, E., Volpe, M., Lüscher, T. F., & Cosentino, F. (2012). Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66(Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. *Circulation Research*, 111(3), 278-289. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.266593>
77. Passarelli, M., Catanozi, S., Nakandakare, E. R., Rocha, J. C., Morton, R. E., Shimabukuro, A. F., & Quintão, E. C. (1997). Plasma lipoproteins from patients with poorly controlled diabetes mellitus and «in vitro» glycation of lipoproteins enhance the transfer rate of cholesteryl ester from HDL to apo-B-containing lipoproteins. *Diabetologia*, 40(9), 1085-1093. <https://doi.org/10.1007/s001250050791>
78. Patel, S. A., Ali, M. K., Alam, D., Yan, L. L., Levitt, N. S., Bernabe-Ortiz, A., Checkley, W., Wu, Y., Irazola, V., Gutierrez, L., Rubinstein, A., Shivashankar, R., Li, X., Miranda, J. J., Chowdhury,

79. M. A. H., Siddiquee, A. T., Gaziano, T. A., Kadir, M. M., & Dorairaj, P. (2016). Obesity and its relation with diabetes and hypertension: A cross-sectional study across four low- and middle-income country regions. *Global heart*, 11(1), 71-79.e4. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2016.01.003>
80. Pedersen, O., & Gæde, P. (2003). Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: The Steno-2 study. *Metabolism*, 52, 19-23. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00213-0)
81. Pérez, A., Mediavilla, J. J., Miñambres, I., & González-Segura, D. (2014). Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España. *Revista Clínica Española*, 214(8), 429-436. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2014.05.028>
82. Pirola, L., Balcerczyk, A., Tohill, R. W., Haviv, I., Kaspi, A., Lunke, S., Ziemann, M., Karagiannis, T., Tonna, S., Kowalczyk, A., Beresford-Smith, B., Macintyre, G., Kelong, M., Hongyu, Z., Zhu, J., & El-Osta, A. (2011). Genome-wide analysis distinguishes hyperglycemia regulated epigenetic signatures of primary vascular cells. *Genome Research*, 21(10), 1601-1615. <https://doi.org/10.1101/gr.116095.110>
83. Rabbani, N., Chittari, M. V., Bodmer, C. W., Zehnder, D., Ceriello, A., & Thornalley, P. J. (2010). Increased glycation and oxidative damage to apolipoprotein B100 of LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes and effect of metformin. *Diabetes*, 59(4), 1038-1045. <https://doi.org/10.2337/db09-1455>
84. Rabbani, N., Xue, M., & Thornalley, P. J. (2016). Methylglyoxal-induced dicarbonyl stress in aging and disease: First steps towards glyoxalase 1-based treatments. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 130(19), 1677-1696. <https://doi.org/10.1042/CS20160025>
85. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5;43(9):1663-9. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.068. PMID: 15120828.
86. Reaven, G. M. (1997). Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 13(1), 65; discussion 64, 66. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(96\)00380-2](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(96)00380-2)
87. Rodriguez, R., & Pamela, K. (2019). Factores asociados a mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus del Hospital de Huancavelica. *Universidad Peruana Los Andes*. <http://repositorio.upla.edu.pe/handle/UPLA/1024>
88. Rosca, M. G., Mustata, T. G., Kinter, M. T., Ozdemir, A. M., Kern, T. S., Szweda, L. I., Brownlee, M., Monnier, V. M., & Weiss, M. F. (2005). Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. *American Journal of Physiology. Renal*

*Physiology*, 289(2), F420-430.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00415.2004>

89. Rossaneis, M. A., Andrade, S. M. de, Gvozdz, R., Pissinati, P. de S. C., & Haddad, M. do C. L. (2019).
90. Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24(3), 997-1005. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018243.02022017>
91. Sánchez, D. C. C., Carreño, C. A. D., Almanza, K. A. G., Solana, E. L. G., Ropero, D. M. I., Chaparro, R.
92. L. G., & Ortegón, V. A. I. (2012). Factores no farmacológicos asociados al control de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médicas UIS*, 25(1), 29-43.
93. Seclen, S. N., Rosas, M. E., Arias, A. J., & Medina, C. A. (2017). Elevated incidence rates of diabetes in Peru: Report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study.
94. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 5(1), e000401. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000401>
95. Shojaee-Moradie, F., Ma, Y., Lou, S., Hovorka, R., & Umpleby, A. M. (2013). Prandial hypertriglyceridemia in metabolic syndrome is due to an overproduction of both chylomicron and VLDL triacylglycerol. *Diabetes*, 62(12), 4063-4069. <https://doi.org/10.2337/db13-0935>
96. SLEIN MW, CORI GT, CORI CF. A comparative study of hexokinase from yeast and animal tissues. *J Biol Chem*. 1950 Oct;186(2):763-80. PMID: 14794672.
97. Soetedjo, N. N. M., McAllister, S. M., Ugarte-Gil, C., Firanescu, A. G., Ronacher, K., Alisjahbana, B., Costache, A. L., Zubiato, C., Malherbe, S. T., Koesoemadinata, R. C., Laurence, Y. V., Pearson, F., Kerry-Barnard, S., Ruslami, R., Moore, D. A. J., Ioana, M., Kleynhans, L., Permana, H., Hill, P. C., ... TANDEM Consortium. (2018). Disease characteristics and treatment of patients with diabetes mellitus attending government health services in Indonesia, Peru, Romania and South Africa. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, 23(10), 1118-1128. <https://doi.org/10.1111/tmi.13137>
98. Stevens, R. J., Kothari, V., Adler, A. I., Stratton, I. M., & United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (2001). The UKPDS risk engine: A model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science (London, England: 1979)*, 101(6), 671-679.
99. Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Hadden, D., Turner, R. C., & Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ : British Medical Journal*, 321(7258), 405-412.

100. Takemoto, M., Yokote, K., Yamazaki, M., Ridall, A. L., Butler, W. T., Matsumoto, T., Tamura, K., Saito, Y., & Mori, S. (1999). Enhanced expression of osteopontin by high glucose in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 258(3), 722-726. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0701>
101. Tanikawa, T., Okada, Y., Tanikawa, R., & Tanaka, Y. (2009). Advanced glycation end products induce calcification of vascular smooth muscle cells through RAGE/p38 MAPK. *Journal of Vascular Research*, 46(6), 572-580. <https://doi.org/10.1159/000226225>
102. Taskinen, M. R., Nikkilä, E. A., Kuusi, T., & Harmo, K. (1982). Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 (insulin-independent) diabetes associated with obesity. *Diabetologia*, 22(1), 46-50. <https://doi.org/10.1007/BF00253869>
103. Toth, E., Racz, A., Toth, J., Kaminski, P. M., Wolin, M. S., Bagi, Z., & Koller, A. (2007). Contribution of polyol pathway to arteriolar dysfunction in hyperglycemia. Role of oxidative stress, reduced NO, and enhanced PGH(2)/TXA(2) mediation. *American Journal of Physiology*, 293(5), H3096-3104. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01335.2006>
104. Touboul, P.-J., Vicaut, E., Labreuche, J., Acevedo, M., Torres, V., Ramirez-Martinez, J., Vinueza, R., Silva, H., Champagne, B., Hernandez-Hernandez, R., Wilson, E., Schargrotsky, H., & on behalf of the CARMELA Study Investigators. (2011). Common Carotid Artery Intima-Media Thickness: The Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) Study Results. *Cerebrovascular Diseases*, 31(1), 43-50. <https://doi.org/10.1159/000320264>
105. Valdés Ramos, E., Camps Arjona, M. del C., & Verdecia Saborit, R. (2014). Factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 33(2), 177-185.
106. Vergès, B., Adiels, M., Boren, J., Barrett, P. H., Watts, G. F., Chan, D., Duvillard, L., Söderlund, S., Matikainen, N., Kahri, J., Robin, I., & Taskinen, M.-R. (2014). Interrelationships between the kinetics of VLDL subspecies and HDL catabolism in abdominal obesity: A multicenter tracer kinetic study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(11), 4281- 4290. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2365>
107. Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H., & Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18), 1837- 1847. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.18.1837>
108. Xia, P., Inoguchi, T., Kern, T. S., Engerman, R. L., Oates, P. J., & King, G. L. (1994). Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and



- hypergalactosemia. *Diabetes*, 43(9), 1122-1129.  
<https://doi.org/10.2337/diab.43.9.1122>
110. Yozgatli, K., Lefrandt, J. D., Noordzij, M. J., Oomen, P. H. N., Brouwer, T., Jager, J., Castro Cabezas, M., & Smit, A. J. (2018). Accumulation of advanced glycation end products is associated with macrovascular events and glycaemic control with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. <https://doi.org/10.1111/dme.13651>
111. Zeng, G., Nystrom, F. H., Ravichandran, L. V., Cong, L. N., Kirby, M., Mostowski, H., & Quon, M. J. (2000). Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*, 101(13), 1539-1545. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.13.1539>
112. Zorov, D. B., Juhaszova, M., & Sollott, S. J. (2006). Mitochondrial ROS-induced ROS release: An update and review. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1757(5-6), 509-517. <https://doi.org/10.1016/j.bbabbio.2006.04.029>

## ANEXOS

### Anexo 1: Carta de aprobación del comité de ética

5



"Año de la Lucha Contra la Corrupción y la Impunidad"

COMITÉ DE ETICA DEL HOSPITAL NACIONAL  
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

### CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN ETICA

El Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en la sesión realizada el 10 de Enero de 2019, ha acordado aprobar el Proyecto de Investigación "**Capacidad Discriminativa del Score de Severidad de Síndrome Metabólico para Determinar Elevado Grosor de la Intima Media Carotidea en Sujetos con Diabetes Mellitus Tipo 2**", incluyendo el Consentimiento Informado, presentado por **Dr. Alberto Teruya Gibu**, como Investigador Principal.

FECHA: 11 de Enero de 2019

FIRMA :

  
  
 RED PRESTACIONAL REBAGLIATI  
 .....  
 DR. JULIO CESAR ALFARO MANTILLA  
 C.M.P. 0466  
 COMITÉ DE ETICA  
 PRESIDENTE

JCAM/ccchr  
11/01/19  
REBA\_CEI(1140)  
NIT 8296 2018 310

## Anexo 2: Consentimiento informado

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Institución : Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Centro de Diabetes e Hipertensión arterial  
 Investigador responsable : Alberto Teruya Gibu  
 Coinvestigadores : Marlon Yovera Aldana, Laurie Marcilla Truyenque, Diana Urquiza Salvador

**Título:** Capacidad discriminativa del score de severidad de síndrome metabólico para determinar elevado grosor de la íntima medida carotídea en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

**PROPOSITO DE ESTUDIO:** Se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica y debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Siéntase en absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta Hoja de Consentimiento Informado. El síndrome metabólico tiene una alta frecuencia en nuestra población y consiste en la presencia de factores de riesgo como elevada glucosa (azúcar) en sangre, alta presión arterial, obesidad abdominal, triglicéridos altos y colesterol "bueno" o HDL colesterol bajo. Y está asociado a un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. El riesgo de enfermedad cardiovascular también se puede evaluar mediante ecografía denominado "grosor de la íntima media carotídea"; que mide el ancho de las paredes de sus arterias carótidas, que son las que llevan sangre a su cerebro. Si presenta las paredes engrosadas entonces este sujeto tendría un riesgo elevado de presentar enfermedad cardiovascular. El propósito del presente estudio es analizar si el puntaje o score de severidad de síndrome metabólico tiene utilidad en predecir el grosor de las paredes de las arterias carótidas en sujetos con diabetes mellitus de tal forma que podamos demostrar que este tipo de puntaje es una herramienta útil y sencilla de predecir riesgo cardiovascular en sujetos con diabetes mellitus.

**PROCEDIMIENTOS.** En caso de aceptar participar en el estudio, se le realizará preguntas sobre edad, antecedentes patológicos de salud, antecedentes familiares de salud, tratamiento farmacológico y se medirá las funciones vitales, el peso, talla, perímetro abdominal. Posteriormente se le citará para la toma muestra de sangre de 5 ml del antebrazo que incluye glucosa, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico. Si fuera necesario, se conservarán muestras congeladas para posteriores estudios que contribuyan en evaluar el riesgo cardiovascular en la población estudiada. Por último se le indicará una ecografía de la arteria carotídea para realizar la medición de la íntima carotídea media.

**RIESGOS E INCOMODIDADES:** Después de la toma de sangre podría presentarse leve dolor momentáneo, pequeño hematoma transitorio y potencial infección de la zona de punción, para lo cual se mantendrá una higiene adecuada. El riesgo de la ecografía es

**APROBADO**

**Essalud**  
 RED PROFESIONAL REBAGLIATI

Dr. JULIO CESAR ALFARO MANTILLA  
 COMITÉ DE ÉTICA  
 PRESIDENTE

## Anexo 2 Consentimiento informado (continuación)

mínimo al ser un método no invasivo y libre de radiación. Si ocurriera alguna complicación, comunicar inmediatamente al equipo investigador para su tratamiento.

**BENEFICIOS.** Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan del examen realizado. De acuerdo al riesgo se le planteará un cronograma de evaluación a cargo del Servicio de Endocrinología o Centro de Diabetes e Hipertensión. Todos los pacientes, continuarán un programa educativo sobre manejo estilos de vida saludables.

**COSTOS E INCENTIVOS:** usted no deberá pagar por participar y todas las pruebas serán cubiertas por el estudio. No se entregará ningún incentivo económico, ni materiales por su participación.

**CONFIDENCIALIDAD:** Nosotros guardaremos su información con códigos y no con nombres. Si los resultados son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participan en este estudio. Sus archivos no serán mostrados a ninguna persona ajena al estudio.

**DERECHOS DEL PACIENTE:** Si, una vez que usted ha aceptado participar, luego se desanima o ya no desea continuar, puede hacerlo sin perjuicio alguno. Si tiene alguna duda adicional llamar al **Dr. Alberto Teruya** al teléfono 998 544 077.

Si usted tiene preguntas sobre los aspectos éticos de estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar:

**Comité Institucional de Ética e Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins**

**Presidente:** Dr. Julio César Alfaro Mantilla.

**Dirección:** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Av Edgardo Rebagliati 490, Jesús María, Lima-Perú

**Teléfono:** 2654901, anexo 3080

**Correo electrónico:** [comiteticarebagliatis@hotmail.com](mailto:comiteticarebagliatis@hotmail.com) y [comitedeeticadhed@essalud.gob.pe](mailto:comitedeeticadhed@essalud.gob.pe)

**CONSENTIMIENTO:** Acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendo las cosas que me van a pasar si participo en el proyecto también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento. He podido hacer preguntas sobre los procedimientos, y he recibido suficiente información sobre los mismos.

<b>Participante</b>	<b>Fecha:</b>
Nombre:.....	.....
Firma:.....	.....
<b>Investigador</b>	<b>Fecha:</b>
Nombre:.....	.....
Firma:.....	.....

## Anexo 3 Ficha de recolección de datos

### 19 . ANEXOS

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre				ID	
Fecha de nacimiento		Fecha de evaluación		Sexo	
Antecedente familiar de DM2		Tiempo de diagnóstico DM2		Medicamentos para diabetes	
Medicamentos antihipertensivos		Medicamentos para dislipidemia		Uso de aspirina	
Medicamentos como nefroprotección		Medicamento de obesidad		Actividad física	
Peso		Talla		IMC	
Diámetro de cintura		Presión sistólica		Presión diastólica	
Glucosa		Triglicéridos		Colesterol HDL	
Met score		Tabaquismo			
GIMC	Carótida común	Pared Anterior	Pared Posterior	Promedio	
	Bulbo carotídeo	Pared Anterior	Pared Posterior	Promedio	
	Carótida interna	Pared Anterior	Pared Posterior	Promedio	
HbA 1c					
Fib auricular		Centro asistencial			

**EsSalud**  
 RED PRESTACIONAL REBAGLIATI  
 Dr. JULIO CESAR ALFARO MANTILLA  
 C.M.P. 0466  
 COORDINADOR DE ATENCIÓN  
 PRESIDENTE

**APROBADO**