

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



CONCORDANCIA DE LOS DIFERENTES ÍNDICES ATEROGÉNICOS Y LA RELACIÓN DE LA INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA EN LOS PACIENTES DEL CLUB DE DIABÉTICOS DEL CENTRO DE SALUD DE CHIMBACALLE CON REGISTRO DE EXÁMENES DE LABORATORIO DESDE 2007 HASTA LA PRESENTE VALORACIÓN DEL ESTUDIO

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

MARÍA JOSÉ BARRIONUEVO TAPIA

DIRECTOR:

DR. FRANCISCO BARRERA GUARDERAS

QUITO 2018

TÍTULO

CONCORDANCIA DE LOS DIFERENTES ÍNDICES ATEROGÉNICOS Y LA RELACIÓN DE LA INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA EN LOS PACIENTES DEL CLUB DE DIABÉTICOS DEL CENTRO DE SALUD DE CHIMBACALLE CON REGISTRO DE EXÁMENES DE LABORATORIO DESDE 2007 HASTA LA PRESENTE
VALORACIÓN DEL ESTUDIO

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su constante apoyo, sin ellos, no hubiera logrado cumplir mis metas, ya que ellos han sido mi fortaleza y la piedra angular de mi vida.

A dr. Francisco Barrera, por su ayuda, paciencia y constante dedicación en la realización de esta investigación.

DEDICATORIA

A mi mamita Blanquita, mi ángel
siempre fue tu sueño verme como médico.
Aunque no estés conmigo, sé que siempre me acompañas
me cuidas y bendices. Espero que estés muy orgullosa de mí.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	VII
LISTA DE GRÁFICOS	VIII
ABREVIATURAS.....	IX
RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
CAPÍTULO I.	3
1. INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO II	4
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES.	4
2.2. ETIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.	6
2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.	7
2.4. LOS LÍPIDOS Y SU RELACIÓN CON EL ADIPOCITO COMO UNIDAD FUNCIONAL DEL TEJIDO ADIPOSO	8
2.5. DIABETES TIPO 2 Y LA PREDISPOSICIÓN A DISLIPIDEMIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.	10
2.6. ÍNDICES ATEROGÉNICOS.	11
2.7. TERAPÉUTICA Y REDUCCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR	14
CAPÍTULO III	18
3. METODOLOGÍA.	18
3.1. JUSTIFICACIÓN.	18
3.2. PROPÓSITO DE INVESTIGACIÓN.	18
3.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	19
3.4. HIPÓTESIS.	19
3.5. TIPO DE ESTUDIO.	19
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO.	11
3.7. MUESTRA.	18
3.8. SELECCIÓN DE INFORMANTES.	18
3.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	18
3.10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	18
3.11. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.	18
3.12. PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN.	18

3.13. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.	19
3.14. ASPECTOS BIOÉTICOS.	19
3.15. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.	20
CAPÍTULO IV	21
4. RESULTADOS	21
CAPÍTULO V	31
5. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES	31
5.1. DISCUSIÓN	31
5.2. LIMITACIONES	37
CAPÍTULO VI	38
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	38
6.1. CONCLUSIONES.	38
6.2. RECOMENDACIONES.	39
BIBLIOGRAFÍA	40

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Distribución Sociodemográfica de la Muestra Estudiada.	21
Tabla 2. Características y Antecedentes Patológicos de la Muestra Estudiada.	21
Tabla 3. Valores Netos de los Parámetros Antropométricas y Bioquímicos de la Muestra Estudiada.	22
Tabla 4. Categorización de los parámetros Antropométricas y Bioquímicos.	23
Tabla 5. Patrón del Perfil lipídico de los pacientes estudiados.	24
Tabla 6. Categorización del Perfil Lipídico según el ATP-III.	24
Tabla 7. Índices Aterogénicos en el primer y último control de la Muestra Estudiada.	25
Tabla 8. Categorización del Riesgo de los Índices Aterogénicos.	26
Tabla 9. Coeficiente de Cohen de los Índices Aterogénicos en el Primer Control.	28
Tabla 10. Coeficiente de Cohen de los Índices Aterogénicos en el Último Control.	28
Tabla 11. Correlación de Pearson de los Índices Aterogénicos en el Primer Control	28
Tabla 12. Correlación de Pearson de los Índices Aterogénicos en el Último Control	29
Tabla 13. Diferencias según sexo en la valoración de los Índices Aterogénicos.	29
Tabla 14. Comparación de los Índices Aterogénicos y la terapia hipolipemiantes.	30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Estimaciones mundiales para 2015 y 2040.	5
Gráfico 2. Resumen por país: estimaciones para 2015.....	5
Gráfico 3. Prevalencia de diabetes en la población de 10 a 59 años a escala nacional, por edad y sexo.	6
Gráfico 4. Etiología y fisiopatología de la diabetes tipo 2.	7
Gráfico 5. Progreso fisiopatológico de la diabetes tipo 2 visto desde la función de la célula beta.....	7
Gráfico 6. Lipoproteínas aterogénicas y anti-aterogénicas.	9
Gráfico 7. Objetivos y metas del tratamiento en la prevención de la enfermedad cardiovascular.	15
Gráfico 8. Porcentaje de Pacientes bajo terapia hipolipemiente.	22
Gráfico 9. Presencia de Alto y Bajo Riesgo en el Primer Control de los Índices Aterogénicos.	27
Gráfico 10. Presencia de Alto y Bajo Riesgo en el Último Control de los Índices Aterogénicos.	27

ABREVIATURAS

AC	Coeficiente Aterogénico	H₀	Hipótesis nula
ADA	Asociación Americana de Diabetes	H₁	Hipótesis alternativa
AIP	Atherogenic Index of Plasma	HbA1c	Hemoglobina glicosilada
ALT	alanina-aminotransferasa	HMG-CoA	β -hidroxi- β -metilglutaril-coenzima A
Apo A-1	Apolipoproteínas A-1	HTA	Hipertensión Arterial
apoB	Apolipoproteínas B100	IC	Intervalo de confianza
CK	Creatin-kinasa	IDF	International Diabetes Federation
CT	Colesterol total	IL-1	Interleukina-1
c-IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia	IL-6	Interleukina-6
c-HDL	Lipoproteína de alta densidad	IMC	Índice de masa corporal
c-LDL	Lipoproteína de baja densidad	INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
c-VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad	LCAT	acetiltransferasa de lecitina/colesterol
CETP	Proteína de transferencia de ésteres de colesterol	LDL-r	Receptor del LDL
CRI-I	Castelli Risk Index-I	LH	Lipasa Hepática
CRI-II	Castelli Risk Index-II	LPL	lipoprotein lipasa
DM	Diabetes Mellitus	mg/dL	Miligramo/decilitro
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2	ng/ml	Nanogramo/mililitro
e-NOS	Óxido Nítrico sintasa del endotelio	NO	Óxido Nítrico
EAS	Sociedad Europea de Aterosclerosis	OMS	Organización Mundial de la Salud
ECV	Enfermedad Cardiovascular	ORP	Odds ratio de prevalencia
ENSANUT-ECU	Encuesta Nacional de Salud-Ecuador	ox-LDL	Colesterol LDL oxidado
ESC	Sociedad Europea de Cardiología	PAI-1	Inhibidor del activador de plasminogeno 1
FER_{HDL}	Tasa de Esterificación del HDL	PCR	Proteínas C reactiva

PLTL proteína transportadora de fosfolípidos

PPAR- α Receptor- α activador de la proliferación de peroxisomas

PUCE Pontificia Universidad Católica del Ecuador

RCV Riesgo cardiovascular

ROS Especies reactivas de oxígeno

sdLDL Lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas

SM Síndrome Metabólico

SPSS Paquete Estadístico para Ciencias Sociales

TG Triglicéridos

TNF- α Factor de necrosis tumoral alfa

X² Prueba Chi cuadrado

RESUMEN

Antecedentes

La diabetes mellitus tipo 2 representa un incremento en el riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, debido a su asociación con alteraciones en el perfil de lípidos. Por lo mismo, se ha desarrollado diferentes modelos matemáticos para la valoración del riesgo de aterosclerosis y con ellos valorar la intervención farmacológica que se ha realizado en los pacientes.

Objetivo

Correlacionar los diferentes índices aterogénicos y su relación con la intervención farmacológica en los pacientes del Club de Diabetes en el Centro de Salud de Chimbacalle.

Metodología

Se realizó un estudio de cohorte histórico, utilizando la información de la base de datos de 593 pacientes que acuden al Club de Diabetes. Se realizó el cálculo de los índices aterogénicos y se analizó variables demográficas, antropométricas y parámetros de laboratorio. Para las medidas de significación que se utilizó χ^2 y valor p . Se utilizó las pruebas de: diferencia de medias de Wilcoxon, la de Mc. Nemar para dos variables dicotómicas nominales. De igual manera, para los índices aterogénicos calculados en relación a la intervención farmacológica se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney, el coeficiente de Cohen y la correlación de Pearson.

Resultados

El perfil lipídico presentó reducción desde el primero hasta el último control. Posterior a la realización del cálculo de los diferentes índices aterogénicos, categorizándolos como alto y bajo riesgo y se encontró que todos estos, presentaron una reducción estadísticamente significativa con una $p < 0,01$.

Conclusiones y recomendaciones

Los índices aterogénicos presentaron una reducción significativa al comparar el primer control con el último, tanto en sus valores netos como la categorización por riesgo. La terapia farmacológica con simvastatina y gemfibrozilo, podría ser efectiva para la reducción del colesterol total, LDL, TG e incremento del factor protector del HDL.

Los índices aterogénicos deben ser material de enseñanza, por su utilidad en la valoración del RCV, por lo que se recomienda que en pacientes con DMT2 que presentan riesgo elevado, se debe instaurar medicación hipolipemiente, para la reducción del mismo.

ABSTRACT

Background

Type 2 diabetes mellitus represents an increased risk for the development of cardiovascular disease, associated with alterations in the lipid profile. For this reason, different mathematical models have been developed for the assessment of the atherosclerosis risk and to assess the pharmacological intervention that has been performed in patients.

Objective

Correlating the different atherogenic indexes and their relationship with the pharmacological intervention in the patients of the Diabetes Club.

Methods

A historical cohort study was conducted, using the information from the database of 593 patients who attend the Diabetes Club. The atherogenic indexes were calculated and demographic, anthropometric and laboratory parameters were analyzed. For the measures of significance, Chi2 and p value were used. We used the tests of: difference of means of Wilcoxon, the Mc. Nemar for two nominal dichotomous variables. Similarly, for the atherogenic indices calculated in relation to the pharmacological intervention, the Mann-Whitney U test, the Cohen coefficient and the Pearson correlation were used.

Results

The lipid profile showed reduction from the first to the last control. After carrying out the calculation of the different atherogenic indexes, categorizing them as high and low risk and it was found that all of these presented a statistically significant reduction with a $p < 0.01$.

Conclusions and recommendations

The atherogenic indexes showed a significant reduction when comparing the first control with the last one, both in its total values and the categorization by risk. The pharmacological therapy with simvastatin and gemfibrozil could be effective for the reduction of total cholesterol, LDL, TG and increase of the protective factor of HDL.

The atherogenic indices should be teaching material, for its usefulness in the assessment of CVR, so it is recommended that in patients with T2DM who present a high risk, lipid-lowering medication should be established.

CAPÍTULO I.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica no transmisible, que debido a su alta morbimortalidad y elevados costos sanitarios por su constante incremento de casos y tratamiento para las complicaciones que derivan de la misma ha sido un punto de enfoque del sistema sanitario. La diabetes, por si sola, constituye un factor de riesgo para desarrollar dislipidemia. (Catapano et al., 2016). La identificación de dicha asociación resulta importante ya que la dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular asociado a la enfermedad coronaria y a la enfermedad cerebrovascular. (Jellinger et al., 2017)

Por tanto, en la práctica clínica al realizar la valoración del perfil lipídico, se puede infravalorar el verdadero riesgo cardiovascular que presentan los pacientes. La presente investigación busca realizar el cálculo de los diferentes índices aterogénicos, que son fórmulas matemáticas que proveen mejor predicción sobre el riesgo cardiovascular en relación al perfil lipídico solo. Adicionalmente evaluar la intervención farmacológica que ha sido realizada en los pacientes y su influencia en la reducción del riesgo.

CAPÍTULO II

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), enfermedad crónica no transmisible, es uno de los principales problemas de salud, que posee especial importancia por su alta morbimortalidad y los altos costos para el sistema sanitario, se define como un trastorno metabólico que se caracteriza por la pérdida progresiva de secreción de la insulina acompañado de resistencia a la misma, lo que lleva finalmente a un estado de hiperglicemia. (American Diabetes Association (ADA), 2017).

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES.

La prevalencia de la DM ha incrementado alarmantemente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2003 predijo que el número de adultos con DM se duplicaría en todo el mundo desde 177 millones en el 2000 a 370 millones para el año 2030. Por otro lado, expertos proyectan que la incidencia de la DM se elevará en 64% para 2025, lo que significa que 531 millones de ciudadanos se verán afectados por la enfermedad. (Rowley & Bezold, 2012). La OMS, en su Informe Mundial de la Diabetes (Organización Mundial de la Salud, 2014), estableció que la prevalencia mundial de la DM en el año 2014 fue del 8,5% y que aproximadamente 422 millones de personas padecieron esta enfermedad.

Shaw y colaboradores, estimaron que la prevalencia mundial de DM entre los adultos en 2010 fue de 285 millones (6,4%) y prevén que este valor ascenderá a 439 millones (7,7%) en 2030. Para los países en desarrollo, entre los años 2010 y 2030, el incremento será del 69% mientras que en los países desarrollados se espera que sea del 20%. (Shaw, Sicree, & Zimmet, 2010).

Según la Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation [IDF], 2015) en la séptima versión de su atlas estimó que existen 415 millones de adultos con DM, como lo señala el GRÁFICO 1. De igual manera destaca que alrededor del 12% del total de gastos sanitarios a nivel mundial está encaminado al tratamiento de la DM y sus complicaciones.

	2015	2040
Población total mundial	7.300 millones	9.000 millones
Población adulta (20-79 años)	4.720 millones	6.160 millones
Población infantil (0-14 años)	1.920 millones	-
Diabetes (20-79 años)		
Prevalencia mundial	8,8% (7,2-11,4%)	10,4% (8,5-13,5%)
Número de personas con diabetes	415 millones (340-536 millones)	642 millones (521-829 millones)
Número de muertes por diabetes	5,0 millones	-
Gasto sanitario por diabetes (20-79 años)		
Total gasto sanitario, R=2* 2015 USD	673.000 millones	802.000 millones
Hiper glucemia en el embarazo (20-49 años)		
Proporción de nacidos vivos afectados	16,2%	-
Número de nacidos vivos afectados	20,9 millones	-
Tolerancia a la glucosa alterada (20-79 años)		
Prevalencia mundial	6,7% (4,5-12,1%)	7,8% (5,2-13,9%)
Número de personas con tolerancia a la glucosa alterada	318 millones (212,2-571,6 millones)	481 millones (317,1-855,7 millones)
Diabetes tipo 1 (0-14 años)		
Número de niños con diabetes tipo 1	542.000	-
Número de casos nuevos diagnosticados cada año	86.000	-

* Ver Glosario

Atlas de la Diabetes - Séptima Edición

Gráfico 1. Estimaciones mundiales para 2015 y 2040.

Recuperado de: Atlas de la Diabetes de la IDF. International Diabetes Federation (2015) Pág.50 Recuperado de: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>

De igual manera, la IDF señala que a nivel de Centro y Sudamérica, en el 2015 existieron 29,6 millones de personas (9,4%) con DM y 11,5 millones (39,0%) se encontraban aún sin diagnóstico. En cuanto a Ecuador, la IDF resume en el GRÁFICO 2 la estimación de nuestro país para el 2015, indicando que existe un 8,5% de prevalencia y un aproximado de 830.100 personas con DM.

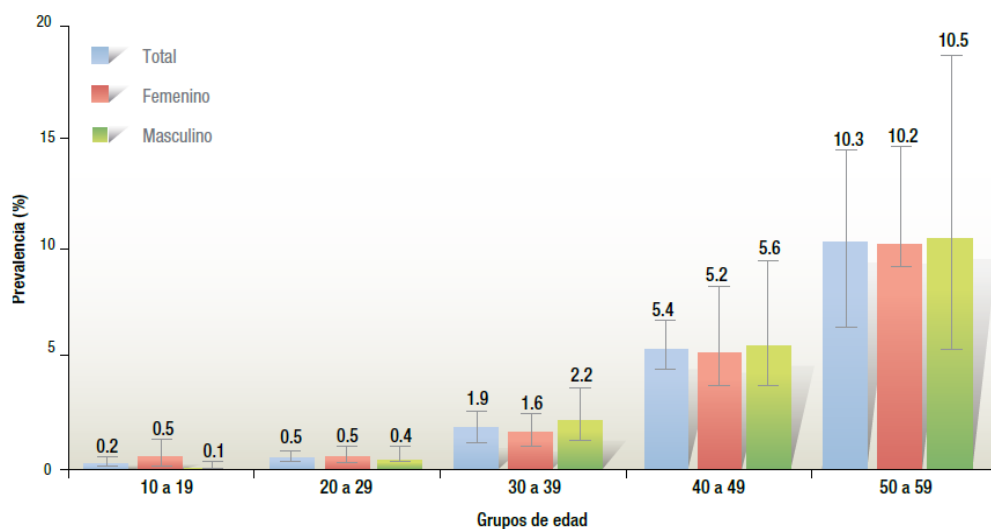
Tabla resumen por país: estimaciones para 2015

País/territorio	Prevalencia nacional (20-79) de diabetes (%) [intervalo de incertidumbre]	Prevalencia comparativa de diabetes ajustada por edad (20-79) (%) [intervalo de incertidumbre]	Adultos con diabetes (20-79) en 1000s [intervalo de incertidumbre]	Adultos con diabetes sin diagnosticar (20-79) en 1000s [intervalo de incertidumbre]	Media de gasto sanitario relacionado con la diabetes por persona con diabetes (R=2, USD)	Media de gasto sanitario relacionado con la diabetes por persona con diabetes (R=2, Dólares Internacionales)	Muertes relacionadas con la diabetes (20-79)
SUR Y CENTRO AMÉRICA	9,4 [8,00 - 11,26]	9,6 [8,18 - 11,51]	29.573,4 [25.232,02 - 35.525,11]	11.531,9	1.169,3	1.693,5	247.494,6
Argentina	6,2 [4,6 - 9,0]	6,0 [4,5 - 8,6]	1.723,9 [1.292,0 - 2.502,1]	592,6 [669,5 - 1.296,6]	1.549,5	2.488,0	16.291,2
Bolivia (Estado Plurinacional de)	6,5 [5,4 - 10,3]	7,5 [6,2 - 11,6]	389,0 [322,3 - 620,2]	154,9 [167,0 - 321,4]	281,0	600,5	4.649,6
Brasil	10,2 [9,3 - 11,3]	10,4 [9,4 - 11,5]	14.250,8 [12.910,8 - 15.752,4]	5.724,4 [6.690,4 - 8.162,9]	1.527,4	2.047,5	130.712,1
Chile	11,0 [9,3 - 13,6]	10,0 [8,5 - 12,5]	1.372,7 [1.166,3 - 1.697,0]	470,8 [604,4 - 879,4]	1.557,7	2.170,7	8.464,2
Colombia	9,6 [8,6 - 10,7]	10,0 [8,9 - 11,1]	3.048,7 [2.722,4 - 3.395,9]	1.220,3 [1.410,8 - 1.759,8]	772,9	1.221,9	19.802,1
Costa Rica	8,6 [7,0 - 10,2]	8,5 [6,9 - 10,2]	278,9 [228,3 - 332,4]	111,7 [118,3 - 172,3]	1.420,6	1.935,0	1.571,1
Cuba	12,1 [10,8 - 13,5]	10,0 [8,9 - 11,1]	1.020,0 [913,1 - 1.135,8]	408,3 [473,1 - 588,6]	722,4	2.189,2	7.954,8
Ecuador	8,5 [6,6 - 11,7]	9,2 [7,1 - 12,5]	830,1 [639,2 - 1.136,2]	332,3 [331,2 - 588,8]	647,5	1.185,1	7.284,2
El Salvador	8,8 [6,7 - 12,0]	9,2 [7,2 - 12,5]	325,9 [250,6 - 444,6]	130,5 [129,9 - 231,4]	392,8	796,9	2.930,4
Guatemala	9,1 [5,4 - 13,5]	11,1 [6,8 - 14,2]	761,5 [450,0 - 1.130,6]	305,9 [233,2 - 585,9]	365,7	767,1	8.043,7

Gráfico 2. Resumen por país: estimaciones para 2015.

Recuperado de: Atlas de la Diabetes de la IDF. International Diabetes Federation (2015) Págs.124-125 Recuperado de: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>

ENSANUT-ECU estima que, la prevalencia de DM es 2,7%; distribuido en 2,6% para hombres y 2,8% para mujeres. La prevalencia por decenios muestra que en la población de 10 a 19 años es 0,2%; la cual se incrementa, para el quinto decenio de la vida a 10,3%. En el grupo de 30 a 59 años es 4,1%, como muestra el GRÁFICO 4. (Freire et al., 2013)



Fuente: ENSANUT-ECU 2012. MSP/INEC.
Elaboración: Freire WB. et al.

Gráfico 3. Prevalencia de diabetes en la población de 10 a 59 años a escala nacional, por edad y sexo.

Recuperado de: ENSANUT-ECU 2012. Freire W.B et al., (2013)Tomo I: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de la población ecuatoriana de cero a 59 años. Pág: 649. Recuperado de: http://www.ecuadorencifras.gob.ec//documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/ENSANUT/MSP_ENSANUT-ECU_06-10-2014.pdf

Finalmente, según el Anuario de Estadísticas Vitales de Nacimientos y Defunciones del año 2014 en el Ecuador, la DM fue la segunda causa de mortalidad en la población general, con 6,99% y con una tasa de 27,46 por cada 100.000 habitantes. Primera causa de mortalidad femenina con 8,41% y con una tasa de 29,32 por cada 100.000 habitantes y tercera causa de mortalidad masculina con 5,84% y con una tasa de 25,57 por cada 100.000 habitantes. (Usiña, Céspedes, & Yunga, 2014)

2.2. ETIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La etiología de diabetes presenta una combinación de factores genéticos, asociados al daño en la secreción de insulina, la resistencia a la misma y factores ambientales como obesidad, falta de ejercicio, estrés y el envejecimiento por sí mismo. Respecto al factor genético, se ha observado anomalía en las moléculas relacionadas con el sistema de regulación del metabolismo de la glucosa. (Kaku, 2010)

En cuanto al rol de los factores ambientales, la obesidad, sobretudo el incremento de la grasa visceral junto a una falta de ejercicio se encuentra acompañado de disminución de masa muscular que induce resistencia a la insulina. Por otro lado, la dieta forma parte de la etiología debido al incremento del consumo de grasa, de azúcares simples y disminución del consumo de fibra en la dieta. GRÁFICO 4.

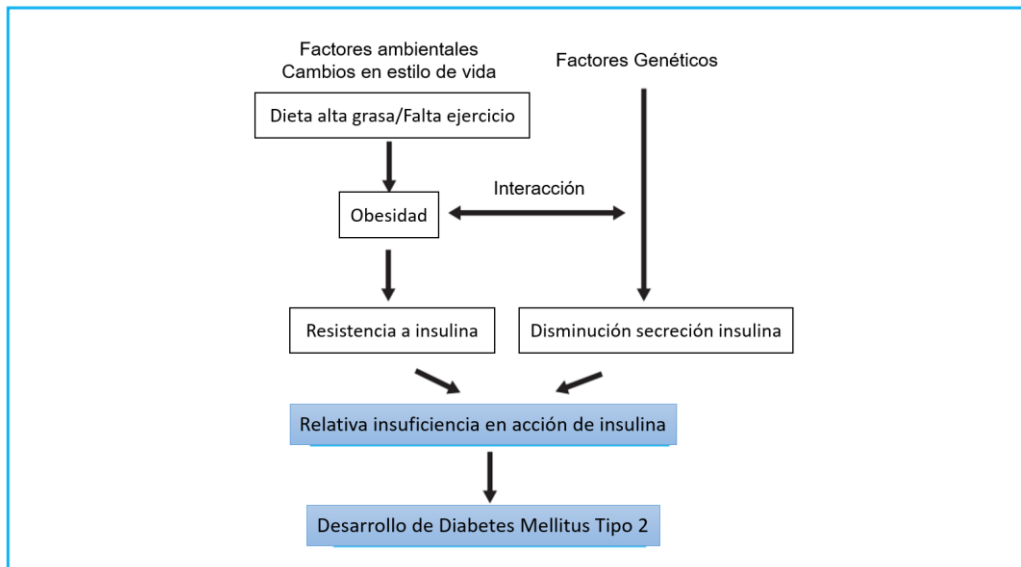


Gráfico 4. Etiología y fisiopatología de la diabetes tipo 2.

Recuperado de: Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. Kaku, K. (2010). Pág: 42. Recuperado de: https://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2010_01/041_046.pdf

2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Existen dos pilares fundamentales en cuando al desarrollo de la DM. En primer lugar, existe un daño en la secreción de insulina con un decremento en la sensibilidad de la glucosa, lo que conlleva, a intolerancia a la glucosa, que disminuye adicionalmente la secreción de insulina provocando una hiperglucemia postprandial. Este fenómeno se encuentra progresivamente afectando a la función de las células β debido a la glucotoxicidad y lipotoxicidad.

En segundo lugar, existe resistencia a la insulina, condición en que ésta no presenta acción proporcional a la concentración sanguínea en el cuerpo, sobretodo en órganos diana como hígado y el músculo. La intolerancia a la glucosa, resulta de igual manera en un daño oxidativo y estrés en el retículo endoplasmático, desencadenado por la resistencia a la insulina que incrementa circulación de citoquinas proinflamatorias que contribuye a la disfunción de las células β . GRÁFICO 5.

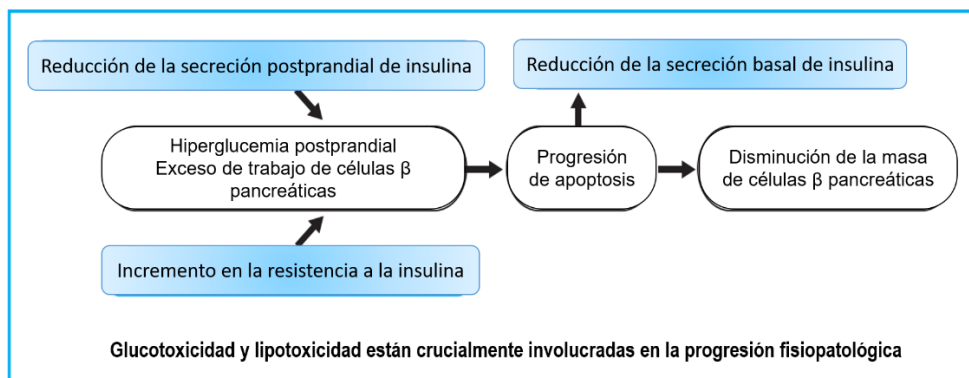


Gráfico 5. Progreso fisiopatológico de la diabetes tipo 2 visto desde la función de la célula beta.

Recuperado de: Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. Kaku, K. (2010)Pág: 43. Recuperado de: https://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2010_01/041_046.pdf

La función del endotelio está parcialmente dañado en las personas con DMT2, ya que existe una reducción de la prostaciclina y del óxido nítrico (NO) por cambios en la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa del endotelio (eNOS). (Ranjit, Guntuku, & Babu Pothineni, 2017). La resistencia a la insulina, libera más ácidos grasos libres que estimulan la vía de la proteína-quinasa C, que inhibe tanto directa como indirectamente la actividad del eNOS, incrementa las especies reactivas de oxígeno (ROS) e inhibe aún más la síntesis de NO. (Nimmanapalli, Kasi, Devapatla, & Nuttakki, 2016)

Igualmente, desencadena otras alteraciones metabólicas como incremento de la actividad de los polioles, acumulación del sorbitol y fructosa, incremento de la formación de productos finales avanzados de la glucosilación, incremento del factor nuclear $\kappa\beta$ e incremento de la vía de la hexosamina, lo que ocasiona mayor disfunción del endotelio. (Igwe, Emejulu, Nwankwo, & Onwuliri, 2017)

A nivel pancreático, la deficiencia de insulina y la hiperglucemia crónica causa diversas alteraciones, con falla en la señalización de insulina e incremento en la apoptosis de las células. De igual manera, existe disfunción de las células α con niveles elevados de glucagón dando como resultado desordenes en la gluconeogénesis hepática con un incremento en la producción de glucosa.

En las células musculares, existe resistencia a la insulina y una disminución en el consumo de glucosa. La adaptación renal a esta gluconeogénesis alterada origina un incremento en la actividad de la proteína transportadora de glucosa y sodio, que incrementa la reabsorción de glucosa. Por otro lado, existe una disminución en la producción de la hormona incretina y a nivel cerebral existe una mala adaptación a la insulina, lo que altera el apetito. (The Royal Australian College of General Practitioners, 2016).

La función de la insulina como hormona anabólica es vital ya que estimula el almacenamiento de energía de los alimentos en forma de glucógeno en los hepatocitos y el músculo esquelético, después del consumo de una comida. Además presenta una función elemental en el metabolismo de los lípidos ya que estimula los hepatocitos para sintetizar y almacenar triglicéridos en el tejido adiposo. Los ácidos grasos libres son absorbidos por numerosos tejidos, con excepción del cerebro, y metabolizados para proporcionar energía. (Ozougwu, 2013).

2.4. LOS LÍPIDOS Y SU RELACIÓN CON EL ADIPOCITO COMO UNIDAD FUNCIONAL DEL TEJIDO ADIPOSO

Los lípidos constituyen una fuente de energía y son de gran importancia para la constitución del cerebro (17% del peso seco), formación de hormonas, lipoproteínas, ácido biliar, vitaminas y es la estructura de las membranas celulares. Las lipoproteínas se dividen de acuerdo a su composición, tamaño, densidad y función: quilomicrones, c-VLDL, c-IDL, c-LDL y c-HDL. La interacción de las mismas con diversas enzimas, proteínas de transporte y receptores constituye un complejo metabolismo con equilibrio entre factores intrínsecos y extrínsecos. La grasa proveniente de la dieta es transportada hacia la pared intestinal e integrada a los quilomicrones que son secretados por el sistema linfático hacia el torrente sanguíneo.

En el hígado, se sintetiza otras lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL). La lipoprotein-lipasa (LPL) extracelular, que requiere insulina, degrada los triglicéridos de los quilomicrones y c-VLDL a ácidos grasos libres y se deposita en los tejidos. Las lipoproteínas reducen sus concentraciones de triglicéridos y son hidrolizadas por la lipasa hepática (LH) hasta formar lipoproteínas de intermedia densidad (c-IDL), nuevamente hidrolizadas se convierten en lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) tanto grandes como pequeñas y densas (sdLDL). (Pereira, 2012)

La apolipoproteína B (apoB) se encuentra enriquecido con el colesterol c-VLDL, c-IDL, c-LDL y sdLDL, con gran potencial pro-aterogénico. Por otro lado como potencial anti-aterogénico, la apolipoproteína A-1 (apo A-1), se encuentra encargado del transporte de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), que ofrece un efecto protector, al realizar el transporte reverso del colesterol, por medio de un barrido desde los tejidos periféricos y paredes arteriales hacia el hígado para ser excretado por la bilis. Igualmente inhibe la oxidación del c-LDL por su propiedad antioxidante y antiinflamatoria. (Farid, 2017). GRÁFICO 6.

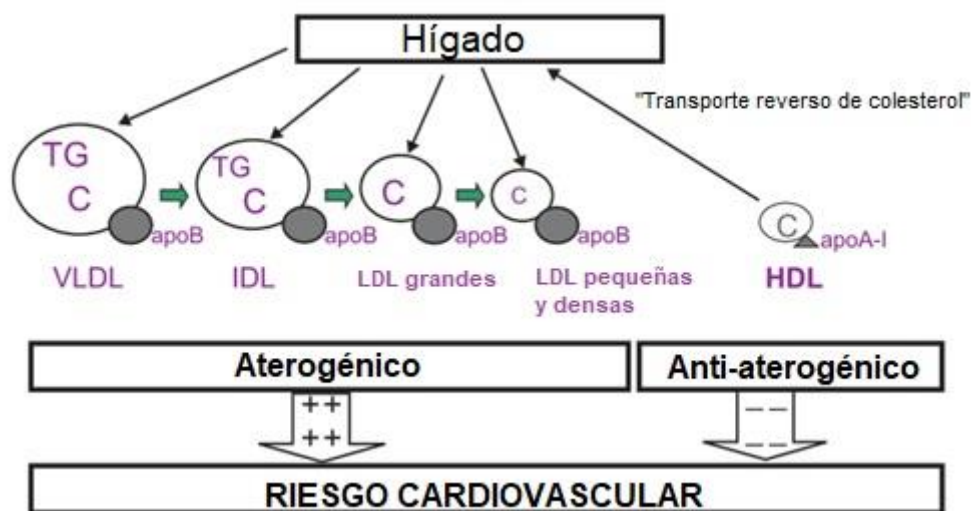


Gráfico 6. Lipoproteínas aterogénicas y anti-aterogénicas.

Recuperado de: Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Millan et al., (2009). Pág. 759. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774217>

El adipocito, unidad básica del tejido graso, es conocido por ser un órgano endocrino relacionado con el mantenimiento de la homeostasis metabólica, por lo que recientes investigaciones se han enfocado en las sustancias bioactivas (adipocinas) derivados del mismo con la producción de diferentes mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleukina 1 y 6 (IL-1, IL-6), leptina, resistina e inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), que conlleva a una respuesta inmune local y produce marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR). (Barbalho et al., 2016)

Por el contrario, este tejido adiposo disfuncional, presenta un estado relativo de deficiencia de adiponectina, hormona con propiedades sensibles a la insulina y anti-aterogénico, ya que utiliza la glucosa y oxida los ácidos grasos en el músculo, mejora la sensibilidad de la insulina en el hígado,

reduce la salida de glucosa hepática e inhibe la adhesión de los monocitos y la transformación de los macrófagos hacia células espumosas dentro de la pared de los vasos. (Koleva, Andreeva-Gateva, Orbetzova, Atanassova, & Nikolova, 2015)

2.5. DIABETES TIPO 2 Y LA PREDISPOSICIÓN A DISLIPIDEMIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La DM2 es un factor independiente de enfermedad cardiovascular (ECV) es responsable de un 20% de todas las muertes (Piniés, Gonzalez-Carril, & Arteagoitia, 2015). El riesgo de desarrollar ECV es 2-4 veces más alta en personas con diabetes que las que no la poseen. (Farid, 2017). También existen diferentes factores de riesgo cardiovascular (RCV) asociados como: la hipertensión (HTA), estados de inflamación y pro-coagulantes crónicos.

La dislipidemia, se caracteriza por la presencia de concentración anormal de lipoproteínas séricas junto a un cambio en la producción, catabolismo y desorden en el metabolismo de los lípidos. La remodelación de estas partículas de lipoproteínas se encuentra involucrando la acción de enzimas y proteínas de transporte en el metabolismo del c-HDL, como la lipasa hepática (LH), proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP), proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), lipoprotein lipasa (LPL) y acetiltransferasa de lecitina/colesterol (LCAT). (Santos et al., 2014).

En la DM, el incremento de la resistencia a la insulina y la hiperglucemia de larga duración que ocasiona un daño del endotelio vascular a nivel generalizado que conduce a una mayor liberación de ácidos grasos hacia el hígado dando como resultado la presencia de esteatosis hepática. La LPL juega un papel en el metabolismo de lípidos en la hidrolización de TG, como paso limitante en la remoción de lipoproteínas ricas en triglicéridos como los quilomicrones y c-VLDL desde la circulación. (Ranjit et al., 2017).

Existe un incremento de la lipogénesis y disminución de la lipólisis dando como resultado, una sobreproducción de c-VLDL por aumento de la LPL, que se manifiesta con concentración sérica incrementada de triglicéridos, incremento del catabolismo del c-HDL y conversión del c-LDL hacia partículas c-LDL más pequeñas y densas (sdLDL) susceptible a oxidación y así penetra más fácilmente a la pared de las arterias para la formación de placas ateroscleróticas. (Barbalho et al., 2016; Hartopo, Arso, & Setianto, 2016)

La aterosclerosis se caracteriza por adelgazamiento, endurecimiento y pérdida de la elasticidad de las paredes de las arterias debido a acumulación de estrías grasas, lo que promueve al incremento de las lipoproteínas anormales. (Ranjit et al., 2017). Estas partículas anormales, sobre todo las LDL modificadas, en su forma oxidada (ox-LDL) son libremente tomadas por los macrófagos cuyos receptores interactúan con la apoB. Subsecuentemente surgen las células espumosas que se depositan en las paredes de las arterias e inicia el proceso de aterogénesis. (Devadawson, Jayasinghe, Ramiah, & Kanagasingham, 2016).

Se induce así, la denominada dislipidemia aterogénica, caracterizada por aumento del c-LDL y su forma sdLDL, hipertrigliceridemia que incrementa la actividad de la LH que aumenta la degradación

del c-HDL, disminuyendo su efecto cardioprotector ya que la degradación de cada 1mg de HDL incrementa el riesgo de enfermedad coronaria en un 2% en hombres y 3% en mujeres. (Călin & Maria, 2013; Farid, 2017; Hasan, Alhuda, Ibrahim, & Hameedi, 2016)

2.6. ÍNDICES ATEROGÉNICOS

La estimación del RCV, es la piedra angular de la prevención de muerte debido a ECV. Por lo mismo las guías recomiendan terapias intensivas para pacientes con alto y muy alto riesgo. A pesar de esto, aproximadamente el 80% de los eventos cardiovasculares ocurren en individuos con riesgo basal bajo, lo que crea dificultades en la toma de decisiones en la práctica clínica. (Siniawski et al., 2010) El c-LDL, refleja solo la cantidad del colesterol contenida en las partículas de c-LDL, pero no provee información sobre su calidad o estructura, además, no incluye la participación de otras fracciones de lipoproteínas esenciales para el desarrollo de aterosclerosis. El c-LDL, usualmente se calcula con la fórmula de Friedewald, el cual tiene limitaciones ya que presenta un margen de error de aproximadamente 17 y 25% cuando la concentración de TG es de 151-200 mg/dL y 200-300 mg/dL respectivamente. (Bergmann, 2010)

Por lo mismo, para optimizar la capacidad predictiva del perfil lipídico, se ha desarrollado índices de lipoproteínas o “índices aterogénicos”, que proveen el beneficio de ser mejores predictores del RCV, basado en múltiples estudios epidemiológicos, ya que se encuentran mejor correlacionados con las enfermedades cardiovasculares en comparación con los parámetros lipídicos simples.

- a) El índice de riesgo Castelli 1 (CRI-1) o Cardiac Risk Ratio (CRR) se calcula con el colesterol total dividido para las lipoproteínas de alta densidad [CT/HDL]. Se considera un valor <4 como bajo riesgo y un valor >4 como alto riesgo. (Nair et al., 2009). The Canadian Working Group ha elegido este índice como objetivo secundario debido a su mayor sensibilidad y especificidad. (Ranjit, Guntuku, & Babu Pothineni, 2015)

Por otro lado, se sabe que no es fiable el cálculo del c-LDL por medio de la fórmula de Friedewald, cuando la trigliceridemia excede los 300 mg/dL, por lo que es preferible usar el índice de riesgo de Castelli-1, ya que también ha mostrado ser un buen predictor del espesor de la capa media e íntima de la carótida. (Millan et al., 2009)

- b) El índice de riesgo Castelli 2 (CRI-2) se calcula con las lipoproteínas de baja densidad, dividido para las lipoproteínas de alta densidad [LDL/HDL]. Se considera un valor <3 como bajo riesgo y un valor >3 como alto riesgo. El estudio observacional PROCAM ha encontrado que un valor >5 presenta seis veces más riesgo de evento coronario y este riesgo se duplica si los triglicéridos exceden los 200 mg/dL. (Yildiz, Seçen, Yildiz, & Çiçekçi, 2016)

Este índice, traslada algo imperfectamente, la relación de la apolipoproteína A-1 (apoA-1) y apolipoproteína-B (apo-B), de esta manera permite una mejor distinción del riesgo cardiovascular sobre todo en los pacientes con riesgo intermedio y permite monitorizar el

impacto de las terapias de reducción de lípidos. Incluso el estudio PROSPER, menciona que este índice es mejor predictor de eventos cardiovasculares en paciente ancianos. (Pereira, 2012).

c) El coeficiente aterogénico (AC) se calcula el colesterol total menos las lipoproteínas de alta densidad, dividido para las lipoproteínas de alta densidad [CT-HDL/HDL]. El AC es la medida del colesterol en las fracciones LDL, VLDL e IDL en relación con el HDL, por lo que el mismo representa el potencial aterogénico dentro del espectro de las fracciones de lipoproteínas y es un indicador de riesgo cardiovascular. (Bhardwaj, Bhattacharjee, Bhatnagar, Tyagi, & Delhi, 2013). De igual manera, se ha observado que presenta una relación lineal con el índice de Castelli-1. Se considera un valor <2 como bajo riesgo y un valor >2 como alto riesgo.

d) Colesterol no HDL se calcula con el colesterol total menos las lipoproteínas de alta densidad [CT-HDL] (Sujatha & Kavitha, 2017) y representa la medida del c-LDL, c-IDL (lipoproteína de intermedia densidad) y c-VLDL (lipoproteína de muy baja densidad). Se ha usado como objetivo secundario de tratamiento y se ha sugerido como marcador de la concentración sérica de las partículas apo B. Se considera un valor <130 como bajo riesgo y un valor >130 como alto riesgo.

Millán y sus colaboradores mencionan que el c-LDL, puede permanecer más o menos estable, a pesar de haber un incremento en el resto de lipoproteínas aterogénicas, ricas en apoB y disminución del c-HDL, lo que incrementa el riesgo. Utilizar solo el c-LDL, infraestima este riesgo porque no refleja el auténtico aumento de lipoproteínas aterogénicas, en consecuencia, el colesterol no-HDL, informa de mejor manera el riesgo cardiovascular y como ventaja adicional, no precisa de ayuno para cuantificarlo y no está influido por las cifras de triglicéridos.

La prevención primaria de la enfermedad cardiovascular pasa por el control del c-LDL y también del colesterol no-HDL. Los niveles óptimos de colesterol no-HDL se deben mantener un máximo de 130 mg/dL, lo que equivale a un c-LDL inferior a 100 mg/dL. La prevención secundaria mantiene el colesterol no-HDL en valores óptimos inferiores a 100 mg/dL equivalente a c-LDL menor de 70 mg/dL. (Millán et al., 2016).

De igual manera, se encontró que el incremento del colesterol no-HDL en 1 mg/dL incrementa el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en un 5% y es un mejor predictor que el perfil lipídico tradicional. (Bergmann, 2010).

Apolipoproteína B100 (Apo B) es una molécula presente en la mayoría de partículas aterogénicas, se estima que es el indicador superior para estimar el riesgo cardiovascular pero debido a su costo elevado aun no puede ser rentable en la práctica diaria, por lo mismo se considera al colesterol no HDL como análogo a la medición de Apo B en su capacidad de evaluar el colesterol aterogénico pero sus costos son mucho menores. (Ram, Ahmed, Hashmi, & Jabbar, 2014).

e) El índice aterogénico del plasma (Atherogenic Index of Plasma [AIP]) es un nuevo marcador de aterogenicidad del plasma, como predictor del riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria, ya que señala la correlación entre el tamaño y la composición de las lipoproteínas, tanto pro y anti-aterogénicas. (Niroumand et al., 2015). Este índice es calculado con la relación

logarítmica la concentración de triglicéridos en plasma dividido para las lipoproteínas de alta densidad [$\log(\text{TG}/\text{HDL})$]. (Rajab, 2012).

Las concentraciones de los mismos deben estar en mmol/lit. Para lo cual, se realizan los siguientes cálculos para transformar de mg/dL a mmol/lit. (Sushith et al., 2012)

- Triglicéridos: valor en mg/dL dividido para 89.
- Colesterol HDL: valor en mg/dL dividido para 39.

El AIP muestra la correlación positiva de la tasa de esterificación del HDL (FER_{HDL}), que se relaciona inversamente con el tamaño de las partículas de c-LDL y puede predecir el tamaño de las partículas de c-HDL y c-LDL. Igualmente, se relaciona inversamente con la medida de la sensibilidad de la insulina. (Millan et al., 2009)(Adu, Ukwamedu, & Oghagbon, 2015). Un valor $<0,1$ está asociado con un bajo riesgo; $0,1-0,24$ con riesgo moderado y $>0,24$ un alto riesgo cardiovascular. (Ezeukwu & Agwubike, 2014).

- f) El cociente triglicéridos dividido para colesterol de alta densidad [TG/HDL], se ha utilizado para realizar el cálculo de las partículas más pequeñas y densas de LDL (sdLDL) que son más aterogénicas y poseen mayor capacidad de internarse en la pared de los vasos, capacidad de retención y disminuye la afinidad al receptor de LDL (LDL-r), por lo que es más susceptible a la oxidación y disminuye el metabolismo ocasionando más disturbios intra/extravascular. Rangos mayores de 2 son indicativos de presencia de partículas sdLDL menores de 25,5 nm. (Santos et al., 2014).

Se ha reportado que el cociente TG/HDL predice el riesgo de enfermedad cardiovascular efectivamente en el síndrome metabólico. El mismo es tomado como marcador de resistencia a la insulina envuelto en la vía de la síntesis del glucógeno e incluso es considerado similar al test de captura de glucosa (glucose clamp), test de supresión modificada de insulina (modified insuline supression test) y el índice de evaluación modelo homeostasis (homoestasis model assessment index). (Gasevic, Frohlich, Mancini, & Lear, 2014).

2.6.1. Utilidad de los índices Aterogénicos en otros aspectos

Existen diferentes estudios que implican la utilización de los índices aterogénicos como predictores de RCV pero que asocia con otras patologías.

- STROKE se define como una disfunción neurológica de origen vascular repentino o de corta instauración acompañado de signos y síntomas que involucran distintas áreas del cerebro. La relación entre el stroke y los lípidos se encuentra claramente identificado debido a los diferentes factores de riesgo, tanto modificables como no modificables y posible presencia de ateromas de carótida. Sujatha & Kavitha valoraron en su estudio pacientes que presentaron stroke y voluntarios aparentemente sanos y les realizaron el cálculo de los diferentes índices aterogénicos. Encontraron que todos los índices calculados para los pacientes con stroke fueron

superiores respecto a los controles ($p < 0,001$). Igualmente el colesterol no HDL fue un factor de riesgo para desarrollar un stroke (Odds Ratio 1,912).

- El hipotiroidismo subclínico se define como una concentración sérica de TSH sobre el valor de referencia normal mientras que las concentraciones de hormona T3 y T4 se encuentran dentro de los rangos de referencia. Se ha visto relacionado con incremento de riesgo de aterosclerosis, ya que el proceso de hipercolesterolemia se relaciona a una reducción del aclaramiento del LDL y disminución del número de receptores hepáticos. Kottagi, Jamble, & Deshpande estudiaron un grupo de 30 casos de hipotiroidismo subclínico y grupo control de 30 pacientes eutiroideos y encontraron que tanto el CRI-1 y CRI-2 se encontraban significativamente incrementados en los casos comparados con los controles en concordancia con otros estudios revisados por los autores.

Incluso al comparar con otros métodos de determinación por imagen que es la tomografía computarizada multicortes que es un método no invasivo para la detección de placas arteriales coronarias tanto obstructivas como no obstructivas con el estudio de la pared arterial. Varios estudios han mostrado que el índice CT/HDL (CRI-1) se correlaciona con la estenosis luminal. Nair et al., demostró en su estudio con 295 pacientes, que las placas ateroscleróticas proximales eran más comunes cuando el CRI-1 era >4 versus los que eran <4 (62% vs 48% $p=0,04$). De manera similar el 19% de los individuos con índice CT/HDL >4 tenían enfermedad arterial coronaria obstructiva vs el 9% de los individuos con índice CT/HDL <4 .

2.7. TERAPÉUTICA Y REDUCCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

2.6.1 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

La terapia farmacológica junto a la no farmacológica ha resultado ser el pilar fundamental para la reducción del riesgo de aterosclerosis y por ende la reducción de la ECV. La ADA, (American Diabetes Association (ADA), 2017), como parte del manejo del RCV menciona que se debe hacer evaluaciones del c-LDL, e incluso iniciar una terapia intensiva farmacológica si a pesar de las medidas dietéticas se mantiene un c-LDL mayor a 160 mg/dL sin factores de riesgo o mayor a 130 mg/dL si se posee factores de riesgo, adicionalmente que bajo terapia farmacológica la meta del c-LDL debe ser menor a 100 mg/dL.

De acuerdo a la guía NCEP-ATP III, hipercolesterolemia se define como CT elevado cuando el valor es mayor de 200 mg/dL, c-LDL elevado si el valor es mayor a 100 mg/dL, hipertrigliceridemia si la concentración es mayor de 150 mg/dL y el valor del c-HDL es menor de 40 mg/dL. (NCEP, 2002; Ranjit et al., 2015; Rubio, Moreno, & Cabrerizo, 2004).

La Guía para el Manejo de la Dislipidemia de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS), menciona que mientras más grande sea la reducción del colesterol LDL, mayor será la reducción del riesgo cardiovascular. Por lo mismo realiza algunas recomendaciones. (Catapano et al., 2016)

- Paciente con muy alto riesgo, el objetivo es c-LDL <70 mg/dL o por lo menos, reducción del 50% desde el valor inicial.
- Paciente con alto riesgo, el objetivo es c-LDL <100 mg/dL o por lo menos, reducción del 50% desde el valor inicial.
- Paciente con moderado riesgo, el objetivo es c-LDL <115 mg/dL.

Las metas en el perfil lipídico es la mejor estrategia para la reducción del RCV, por lo que realiza algunas recomendaciones adicionales resumidas en el GRÁFICO 7:

Fumar	No exposición en ninguna forma.
Dieta	Dieta saludable baja en grasas saturadas y enfocada en granos, vegetales, frutas y pescado.
Actividad Física	2,5-5 horas de actividad física vigorosa por semana o 30-60 minutos mayoría de días.
Peso Corporal	IMC 20-25 kg/m ² , circunferencia de cintura <94 cm (hombres) y <80 cm (mujeres).
Presión Arterial	<140/90 mmHg.
Lípidos LDL como objetivo primario	Muy alto riesgo: 70 mg/dL o reducción de al menos el 50% del colesterol de base si se encuentra entre 70 y 135 mg/dL.
	Alto riesgo: 100 mg/dL o reducción de al menos el 50% del colesterol de base si se encuentra entre 100 y 200 mg/dL.
	Bajo a moderado riesgo: 130 mg/dL.
	Colesterol no-HDL: meta secundaria con objetivo <100, 130 y 145 mg/dL en pacientes con muy alto, alto y bajo-moderado riesgo, respectivamente.
	C-HDL: no es objetivo pero debe ser >40mg/dL en hombres y >50 mg/dL en mujeres.
	TG: no es objetivo pero debe ser <150 mg/dL.
Diabetes	HbA1c: <7%.

Gráfico 7. Objetivos y metas del tratamiento en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Recuperado de: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. (Catapano et al., 2016) Pág. 21
Recuperado de: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>

The Heart Protection Study demostró que la reducción más restrictiva para llegar al objetivo de c-LDL <100 mg/dL, estuvo relacionado con una reducción adicional del 30% en el riesgo relativo de enfermedad arterial coronaria. The PROVE IT study, enlistó pacientes que tuvieron eventos coronarios previos y posterior a la reducción del c-LDL <100 mg/dL, brindó un beneficio adicional en la mortalidad y morbilidad cardiovascular futura.

Basado en los mismo, se ha considerado metas más competitivas para lograr un c-LDL <70 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular muy elevado, como los pacientes que mantienen factores de riesgo mal controlados, por ejemplo: persistencia de hábito tabáquico, pacientes con múltiples factores de riesgo o síndrome metabólico (SM) y los pacientes con historia de eventos coronarios agudos. (Pereira, 2012)

2.6.2 ROL DE ESTATINAS

Las estatinas, reducen la síntesis del colesterol en el hígado por inhibición competitiva de la actividad de la β -hidroxi- β -metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. La reducción en la concentración intracelular de colesterol incrementa la expresión de los receptores LDL (LDL-r) en la superficie del hepatocito, que incrementa la toma del c-LDL desde la sangre y disminuye los niveles plasmáticos y de otras lipoproteínas contenidas en los apo-B incluyendo las partículas ricas en colesterol. (Catapano et al., 2016)

La reducción es dependiente de la dosis y es diferente entre las estatinas. Según Jellinger y colaboradores, las estatinas, primariamente reducen el colesterol LDL, en un 21-55%, pero poseen de igual manera un efecto menos marcado en los triglicéridos, disminuyendo un 6-30% (Jellinger et al., 2017) e incremento del colesterol HDL en un 5-10% por la reducción del colesterol contenido en la apo-B. (Catapano et al., 2016)

En la DM, el incremento de la concentración de colesterol ha sido atribuido por la sobreestimulación por el glucagón de la HMG-CoA reductasa. Por lo que el catabolismo defectuoso del colesterol en la diabetes en los ácidos grasos libera más colesterol a la sangre, con lo que incrementa la concentración de c-VLDL que exacerba la hipercolesterolemia ya que el mismo acarrea el 20% del todo el contenido del colesterol. (Igwe et al., 2017)

Un gran número de estudios, han demostrado que las estatinas reducen el RCV sustancialmente, reduciendo la morbilidad y mortalidad en la prevención primaria y secundaria en ambos géneros y todos los grupos de edad. También han demostrado una disminución en la progresión e incluso promueve la regresión de la aterosclerosis coronaria.

En el meta-análisis, Cholesterol Treatment Trialists (CTT), se demostró que hubo una reducción de 10% de todas las causas de mortalidad y un 20% en la reducción en muerte por enfermedad arterial coronaria por cada 40 mg/dL de reducción de c-LDL. El riesgo mayor de eventos coronarios se redujo en 23% y cerebrovascular en un 17%. Los beneficios fueron significativos en el primer año, pero mayores en años subsecuentes. (Catapano et al., 2016)

El estudio CARDS (Collaborative Atorvastatine Diabetes Study) demostró beneficio con la reducción del 37% en evento cardiovascular en pacientes con atorvastatina. Igualmente el estudio Heart Protection Study (HPS) demostró que la simvastatina redujo en un 33% un evento coronario en 5 años de tratamiento. (Vijayaraghavan, 2010).

En cuando a su perfil farmacológico, la lovastatina y la simvastatina son prodrogas, el resto de estatinas se administran en su forma activa. La absorción de las estatinas, varía entre 20-98%, y se encuentra bajo la vía metabólica hepática por la vía del citocromo P450. (Catapano et al., 2016). Las estatinas son en general bastante bien toleradas, existen algunos efectos adversos que se deben considerar al prescribir las mismas:

- **Músculo:** son los más comúnmente descritos, rabdomiolisis caracterizada por severo dolor muscular, necrosis muscular y mioglobinuria con elevación 10-40 veces el valor normal de la creatin-kinasa (CK). Aunque lo más comúnmente descrito es dolor muscular sin elevación de la CK. Estas complicaciones son del ~5%.

- Hígado: Elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT) en un 0,5-2,0% con elevación del 3 veces el límite normal. Progresión a falla hepática es extremadamente rara.
- Diabetes: se ha observado que presentan un incremento del riesgo de hiperglucemia y desarrollo de diabetes tipo 2. Este riesgo se incrementa un 9% relacionado con el placebo. El riesgo absoluto es de 0,2%.

A pesar de los mismo, se ha observado que la reducción del RCV es mucho más alto que el posible efecto adverso del pequeño incremento de la incidencia de DM, ya que el incremento de este riesgo, se da sobre todo con estatinas en altas dosis y en paciente ancianos y con otros factores de riesgo como resistencia a la insulina y obesidad, por lo que al tomar un estilo de vida más saludable se reduce este riesgo casi totalmente.

- Riñón: se ha observado un incremento de la proteinuria, sobre todo con el uso de dosis elevadas de rosuvastatina. La proteinuria-inducida por estatinas, es de origen tubular y probablemente debido a una reducción de la reabsorción tubular y no por disfunción glomerular.

2.6.3 ROL DE FIBRATOS

Los fibratos, son agonistas del receptor- α activador de la proliferación de peroxisomas (PPAR α), actuando en la vía de factores reguladores de la transcripción del metabolismo de lípidos y lipoproteínas. Al interactuar con los PPAR α , los fibratos reclutan diferentes cofactores y expresión de genes. (Catapano et al., 2016) De esta manera, disminuyen los triglicéridos al estimular la oxidación de ácidos grasos, aumentar la síntesis de la LPL y menor expresión de la apoC-3 (favorece la lipólisis y eliminación de c-VLDL). (Brunton, Chabner, & Knollman, 2012). Reducen los triglicéridos en un 20-35% e incrementan el c-HDL en 6-18% por estimulación de actividad de la LPL y la interacción con los receptores PPAR α . (Catapano et al., 2016; Jellinger et al., 2017).

Se ha demostrado la utilidad de los fibratos en la reducción de eventos microvasculares. Por ejemplo, en el estudio FIELD, donde se utilizó fenofibrato se observó la disminución de la necesidad de utilización de laser en lesiones de edema macular. En el estudio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) se redujo el avance de la retinopatía diabética. (Morgan et al., 2013).

En cuanto a su perfil farmacodinámico, los fibratos son bien tolerados y presentan pocos efectos adversos, como molestias gastrointestinales que se ha reportado en <5% y reacciones cutáneas en 2%. Otros de los efectos mayormente conocidos con miopatía, elevación de enzimas hepáticas y colelitiasis. En el estudio FIELD, se vio un pequeño incremento del riesgo de incidencia de pancreatitis (0,8%) y embolia pulmonar (1,1%). Se ha reportado mayor incremento de la CK y ALT con el uso de fenofibrato. El gemfibrozilo inhibe el metabolismo de las estatinas por la vía de la glucuronización, que incrementa el nivel plasmático de las estatinas. (Catapano et al., 2016)

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA.

3.1. JUSTIFICACIÓN.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), enfermedad crónica no transmisible, es uno de los principales problemas de salud, que posee especial importancia por su alta morbimortalidad y los altos costos para el sistema sanitario. La prevalencia de la DM ha incrementado alarmantemente, la Organización Mundial de Salud (OMS) en 2003 predijo que el número de adultos con DM será de 370 millones para el año 2030.

Según la IDF, en Ecuador en el 2015 existió un 8,5% de prevalencia y un aproximado de 830.100 personas con diabetes mellitus. (International Diabetes Federation, 2015). Según el Anuario de Estadísticas Vitales de Nacimientos y Defunciones del año 2014 en el Ecuador, la DM fue la segunda causa de mortalidad en la población general. Primera causa de mortalidad femenina y tercera causa de mortalidad masculina. (Usiña et al., 2014)

La DMT2 es un factor independiente de enfermedad cardiovascular (ECV) es responsable de un 20% de todas las muertes (Piniés et al., 2015). El riesgo de desarrollar ECV es 2-4 veces más alta en personas con diabetes que las que no la poseen. (Farid, 2017). La dislipidemia, se caracteriza por la presencia de concentración anormal de lipoproteínas séricas junto a un cambio en la producción, catabolismo y desorden en el metabolismo de los lípidos.

La estimación del RCV, es la piedra angular de la prevención de muerte debido a ECV. Para optimizar la capacidad predictiva del perfil lipídico, se ha desarrollado índices aterogénicos, que proveen el beneficio de ser mejores predictores del RCV. Por lo mismo, esta investigación tiene como finalidad el cálculo de estos índices al ingreso de los pacientes a la Clínica de Diabetes y en el momento de la elaboración del estudio, valorando su modificación en base a la intervención farmacológica realizada.

Es de vital importancia destacar que la terapia farmacológica junto a la no farmacológica han resultado ser los pilares fundamentales para la reducción del riesgo de aterosclerosis y por ende la reducción de la ECV. Por lo mismo, se ha utilizado dos grupos principales de hipolipemiantes: las estatinas y los fibratos. Otra propuesta de este estudio es determinar si la terapia farmacológica es efectiva para la reducción del RCV según los índices previamente calculados.

3.2. PROPÓSITO DE INVESTIGACIÓN.

Realizar el cálculo de los diferentes índices aterogénicos, correlacionando los mismos para su posterior análisis del impacto de la intervención farmacológica en los pacientes del Club de Diabéticos del Centro de Salud de Chimbacalle.

3.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.3.1. ESPECÍFICO.

- Correlacionar los diferentes índices aterogénicos y su relación con la intervención farmacológica en los pacientes del Club de Diabéticos en el Centro de Salud de Chimbacalle.

3.3.2. SECUNDARIOS.

- Calcular los índices aterogénicos Identificar la prevalencia del riesgo cardiovascular de la población de diabéticos de Chimbacalle.
- Correlacionar los resultados obtenidos del cálculo de los diferentes índices aterogénicos realizados en la población de diabéticos de Chimbacalle.
- Determinar la influencia de las intervenciones farmacológicas sobre los índices aterogénicos.
- Relacionar los índices aterogénicos con el resto de variables demográficas y metabólicas.

3.4. HIPÓTESIS.

Ho: La intervención farmacológica sobre el perfil lipídico y sus diferentes índices aterogénicos no disminuye el riesgo de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria.

H1: La intervención farmacológica sobre el perfil lipídico y sus diferentes índices aterogénicos disminuye el riesgo de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria.

3.5. TIPO DE ESTUDIO.

Es un estudio de cohorte histórico, analítico en el cual se revisa los datos de los pacientes obtenidos desde su ingreso a la clínica de crónicos de Chimbacalle, se realizará un análisis de tiempo para ver cómo ha evolucionado sus diferentes índices aterogénicos y la relación de la intervención farmacológica.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO.

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Codificación
Sexo	Clasificación de los hombres o mujeres teniendo en cuenta numerosos criterios como características anatómicas y cromosómicas. (Grupo Océano, 2013, pág. 1170)	Hombre y mujer	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Determinado según el registro en la base de datos como: 1: Femenino. 2: Masculino.
Edad Cronológica	Período de tiempo que ha pasado desde el nacimiento. (Grupo Océano, 2013, pág. 432)	Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta el mes de enero del 2018.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Determinado según el registro en la base de datos como grupo de edad: 1: Adulto joven: 19-44 años. 2: Adulto medio: 45-64 años. 3: Adulto mayor: >65 años.
Edad de diagnóstico	Edad de los pacientes cuanto fueron diagnosticados de diabetes mellitus.	Edad de diagnóstico.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Número de años según lo escrito en la base de datos.
Tiempo de enfermedad	Período de tiempo desde la edad de diagnóstico hasta la edad cronológica	Edad cronológica – Edad de Diagnóstico.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Tiempo en años según lo escrito en la base de datos.

Etnia/ Raza	Grupo de personas genéticamente relacionada que presenta ciertas características físicas. (Grupo Océano, 2013, pág. 1115)	Características físicas y auto-identificación.	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Determinado según el registro en la base de datos como: 1: Mestizo. 2: Afro-descendiente.
Presión Arterial	Fuerza ejercida por la sangre circulante sobre las paredes de las arterias. Producto del gasto cardíaco por la resistencia vascular sistémica. (Grupo Océano, 2013, pág. 1064)	Valor registrado mediante esfigomanómetro.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Valor expresado en mmHg.
Hipertensión Arterial	Trastorno crónico caracterizado por la elevación mantenida de la presión arterial. (Grupo Océano, 2013, pág. 704)	Categorización previo al registro de presión arterial según criterios JNC-8.	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Determinado según el registro en la base de datos como: 1: No 2: Si
Antecedente Familiar de enfermedad cardiovascular	Historia familiar del paciente de enfermedad cardiovascular o muerte por causas cardíacas.	Recopilación en la Historia Clínica.	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Determinado según el registro en la base de datos como: 0: No 1: Si
Tabaquismo	Consumo habitual de tabaco, considerado un factor de riesgo cardiovascular.	Recopilación en la Historia Clínica/Hábitos perniciosos.	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Determinado según el registro en la base de datos como: 0: No Fuma 1: Si Fuma 2: Ex.Fumador
Talla	Estatura o medida del hombre. (Grupo Océano, 2013, pág. 1240)	Valor en metros (m).	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles)	Valor en metros (m) según lo escrito en la base de datos.

			-Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	
Peso	Atracción ejercida sobre un cuerpo por la fuerza de gravedad de la Tierra. (Grupo Océano, 2013, pág. 1028)	Valor en kilogramos (kg).	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Valor en kilogramos (Kg) según lo escrito en la base de datos.
Índice de Masa Corporal (IMC)	Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla. (OMS, 2017b)	Valor en kg/m ² determinado a partir del peso y talla escritos en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Determinado según el registro en la base de datos como: 1: Normal: 18.5-24.9 kg/m ² 2: Sobrepeso: 25.0-29.9 kg/m ² 3: Obesidad tipo I: 30.0-34.9 kg/m ² 4: Obesidad tipo II: 35.0-39.9 kg/m ² 5: Obesidad tipo III: ≥40 kg/m ² (OMS, 2017a)
Colesterol total (CT)	Alcohol esteroideo cristalino liposiluble ampliamente distribuido por el organismo. Facilita la absorción y transporte de los ácidos grasos e interviene en la síntesis de hormonas esteroideas. (Grupo Océano, 2013, pág. 294)	Determinado por una medición sérica, según lo consignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Concentración Sérica 1: Normal: <200 mg/dl. 2: Normal Alto: 200-239 mg/dL. 3: Alto: >240 mg/dL. (NCEP ATP-III, 2002)
Colesterol LDL (c-LDL)	Lipoproteína de baja densidad cuyo contenido en colesterol y	Determinado por una medición sérica, según	Variable numérica	Concentración Sérica

	triglicéridos es relativamente mayor que el componente proteico. Mayor potencial aterogénico. (Grupo Océano, 2013, pág. 822)	lo consignado en la base de datos.	-Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	1: Óptimo: <100 mg/dl. 2: Cerca a lo óptimo: 100-129 mg/dL. 3: Límite Normal: 130-159 mg/dL. 4: Alto: 160-189 mg/dL. 5: Muy Alto: >160 mg/dL. (NCEP ATP-III, 2002)
Colesterol HDL (c-HDL)	Lipoproteína de alta densidad cuyo contenido proteico es mayor que el contenido en colesterol y triglicéridos. Contribuye a estabilizar las proteínas de muy baja densidad e interviene en el transporte de colesterol. (Grupo Océano, 2013, pág. 822)	Determinado por una medición sérica, según lo consignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Concentración Sérica 1: Normal: >40 mg/dL en hombres y de >50mg/ dL en mujeres. 2: Bajo: valores menores a 40 mg/dL en hombres y menores a 50mg/dL en mujeres. (NCEP ATP-III, 2002)
Triglicéridos (TG)	Compuesto formado por glicerol y un ácido graso. (Grupo Océano, 2013, pág. 1300)	Determinado por una medición sérica, según lo consignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Concentración Sérica 1: Normal: <150 mg/dL. 2: Límite Normal: 150-199 mg/dL. 3: Alto: 200-499 mg/dL. 4: Muy Alto: >500 mg/dL. (NCEP ATP-III, 2002)
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	Fracción de la hemoglobina circulante que sufre glucosilación, cuya concentración representa la concentración plasmática media de la glucosa durante la vida del eritrocito.	Determinado por una medición sérica, según lo consignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Concentración Sérica 1: Normal: <7% 2: Aceptable: 7,1-7,99% 3: Alterado: > 8%

	(Grupo Océano, 2013, pág. 669)			(American Diabetes Association (ADA), 2017)
Urea	Diamida del ácido carbónico. Es uno de los productos terminales del catabolismo de las proteínas, que se elimina por la orina. (Grupo Océano, 2013, pág. 1319)	Determinado por una medición sérica, según lo consignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Valor en mg/dL según lo escrito en la base de datos.
Creatinina	Compuesto nitrogenado producido en el proceso metabólico del organismo. (Grupo Océano, 2013, pág. 330)	Determinado por una medición sérica, según lo consignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Valor en mg/dL según lo escrito en la base de datos.
Simvastatina	Estatina que inhibe competitivamente la reductasa de HMG-COA en el hígado y frena la síntesis del mevalonato, lo que induce un incremento de los receptores LDL de gran afinidad, aumenta el catabolismo del LDL y extracción de sus precursores por parte del hígado en la sangre y disminuye la concentración de LDL. (Katzung, Masters, & Trevor, 2010, pág. 612)	Fármaco de la familia de las estatinas para el tratamiento de la dislipidemia.	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Medicamento según lo escrito en la base de datos bajo la codificación: 0: Ningún medicamento 1: Simvastatina 2: Gemfibrozilo
Gemfibrozilo	Derivado del ácido fibríco (fibratos) que actúan como ligando del receptor de	Fármaco de la familia de los	Variable categórica -Frecuencia	

	transcripción nuclear, PPAR- α , que incrementa el número de moléculas de LPL, apo A-1 y apo A-2 y reduce el número de moléculas apo C-III, inhibidor de la lipólisis. Incrementa la oxidación de ácidos grasos en el hígado y músculo estriado. (Katzung, Masters, & Trevor, 2010, pág. 615)	fibratos para el manejo de la hipertrigliceridemia.	-Porcentaje	
Índice de Riesgo de Castelli 1 (CRI-1)	Colesterol Total (CT) dividido para Colesterol HDL (c-HDL)	Relación entre ambas variables según lo asignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Determinado según el registro en la base de datos como: 1: Bajo Riesgo: <4. 2: Alto Riesgo: >4.
Índice de Riesgo de Castelli 2 (CRI-2)	Colesterol Total (CT) dividido para Colesterol LDL (c-LDL)	Relación entre ambas variables según lo asignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Determinado según el registro en la base de datos como: 1: Bajo Riesgo: <3. 2: Alto Riesgo: >3.
Colesterol No-HDL	Colesterol Total (CT) menos el Colesterol HDL (c-HDL)	Relación entre ambas variables según lo asignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Determinado según el registro en la base de datos como: 1: Bajo Riesgo: <130. 2: Alto Riesgo: >130.

Coficiente Aterogénico (AC)	Colesterol Total (CT) menos el Colesterol HDL (c-HDL) dividido para el Colesterol HDL (c-HDL)	Relación entre ambas variables según lo asignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Determinado según el registro en la base de datos como: 1: Bajo Riesgo: <2. 2: Alto Riesgo: >2.
Índice Aterogénico del Plasma (AIP)	Logarítmico de triglicéridos (TG) dividido para el colesterol HDL (c-HDL)	Relación entre ambas variables según lo asignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Determinado según el registro en la base de datos como: 1: Bajo Riesgo: <0,24. 2: Alto Riesgo: >0,24.
Cociente TG/HDL	Triglicéridos (TG) dividido para el colesterol HDL (c-HDL)	Relación entre ambas variables según lo asignado en la base de datos.	Variable numérica -Medidas de tendencia central (media, mediana, cuartiles) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	Determinado según el registro en la base de datos como: 1: Bajo Riesgo: <2. 2: Alto Riesgo: >2.

3.7. MUESTRA.

La población estudiada será el universo de los pacientes que acuden al servicio de Medicina Interna del Centro de Salud de Chimbacalle, que abarca 593 pacientes.

3.8. SELECCIÓN DE INFORMANTES.

La población de estudio incluye a los pacientes de la Clínica de Diabetes del Centro de salud de Chimbacalle, dirigido por el Dr. Francisco Barrera. Todos los pacientes tienen diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, reciben tratamiento hipoglicemiante e hipolipemiantes y se someten a controles cada cuatro a seis meses que incluyen HbA1c, perfil lipídico, función renal y hepática.

3.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Pacientes que cuenten con datos sociodemográficos completos.

Pacientes que cuenten como mínimo con dos mediciones de los datos de laboratorio en la historia clínica desde el momento de su ingreso a la clínica de enfermedades crónicas hasta el momento de la realización del estudio.

3.10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes que en el momento del estudio se encuentren embarazadas.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Pacientes sin datos completos para su análisis.

3.11. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

Se tendrá acceso a las historias clínicas para la obtención de los datos sociodemográficos y resultados de laboratorio de los pacientes del Club de Diabéticos del Centro de Salud de Chimbacalle. Para lo cual se construirá una base de datos en Excel. Previa la autorización de la coordinadora del distrito 17D06.

3.12. PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN.

Para diagnóstico de Diabetes Mellitus se utiliza los criterios de la ADA. (American Diabetes Association (ADA), 2017).

- Glucosa en ayunas >126 mg/dL. Ayuno de 8 horas.

- Prueba de glucosa posprandial o con carga oral de glucosa con 75 gramos de glucosa >200 mg/dL.
- Hemoglobina Glicosilada (HbA1C) >6,5%.
- Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis de hiperglicemia y una glucosa al azar >200 mg/dL.

Para el diagnóstico de dislipidemia, se utiliza los parámetros establecidos por el ATP-III. (NCEP, 2002)

- Colesterol total >200 mg/dL.
- Colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres.
- Colesterol LDL>100 mg/dL.
- Triglicéridos >150 mg/dL.

3.13. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.

El diseño del presente estudio es una cohorte histórica. El universo está formado por 597 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 que cumplieron con los criterios de inclusión, se construyó una base de datos en el programa Microsoft Excel 2010 para la recolección de la información y posteriormente se realizó la limpieza de los mismos para ser trasladada al programa estadístico SPSS v22.0..

Los datos clínicos y de laboratorio se expresaron como media con sus desviaciones estándares, valores mínimos y máximos con sus respectivos cuartiles además de categorizar las variables que pudieron ser efectuadas junto a sus porcentajes y número de casos. Se realizó el cálculo de los diferentes índices aterogénicos e igual se realizó su categorización en relación al nivel de riesgo cardiovascular.

Para las medidas de significación que se utilizó χ^2 y valor p . Para determinar el comportamiento de las variables, se utilizó la prueba de normalidad Kolmogorov Smirnov. Se utilizó la prueba de diferencia de medias de variables no paramétricas de Wilcoxon y U-Mann Whitney. De igual manera se utilizó la prueba de Mc. Nemar como prueba no paramétrica para dos variables dicotómicas nominales. Se utilizó el coeficiente de Cohen y la correlación de Pearson para los índices aterogénicos calculados.

3.14. ASPECTOS BIOÉTICOS.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACION

Los datos recogidos son tratados de forma confidencial, anónima, y de uso exclusivo para el trabajo de titulación ya que el mismo tiene fin netamente académico. Se respetara los principios bioéticos de no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía sin revelar la identidad de ningún paciente.

Los resultados e información obtenida serán manejados únicamente por el investigador y el director del trabajo de titulación. Las historias clínicas pertenecientes a los pacientes estudiados, no correrán riesgo alguno al ser un estudio de cohorte histórica.

BENEFICIOS

El beneficio potencial de la presente investigación, involucra la mejoría del manejo de los pacientes diabéticos, al realizar una nueva estimación del riesgo de aterosclerosis como marcador de enfermedad coronaria usando los diferentes índices aterogénicos. A partir de este estudio se podrá dar un seguimiento más estricto de las intervenciones a realizar para la disminución de la enfermedad cardiovascular por parte del personal encargado del manejo directo del paciente.

3.15. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.

3.15.1. RECURSOS.

3.15.1.1. Humanos.

María José Barrionuevo. Estudiante egresada de la Facultad de Medicina de la PUCE.
Investigador.

Dr. Francisco Barrera, director del trabajo de titulación.

3.15.1.2. Materiales e instrumentos.

Computadora
Base de datos
Programa estadístico SPSS V22
Impresora

3.15.1.3. Presupuesto.

Los análisis de laboratorio (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, Hb1Ac) han sido cubiertos por el Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

Se estudiaron 593 pacientes con diagnóstico de DM2 atendidos en el Centro de Salud de Chimbacalle del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, con una edad media de $66,07 \pm 12,32$ años (Rango: 21 – 97 años), el 53% (N=314) fueron adultos mayores. El 77,2% (n=458) fueron sexo femenino y el 22,8% (n=135) de sexo masculino. Las características del tiempo de enfermedad y de permanencia en el Club de Diabéticos de Chimbacalle esta detallado en la TABLA 1.

Tabla 1. Distribución Sociodemográfica de la Muestra Estudiada.

VARIABLE	Media/DS	Mediana	Varianza	Curtosis	Mínimo/ Máximo	Cuartiles	
						Q1	Q3
Edad de Pacientes	$66,07 \pm 12,319$	66,00	151,77	0,19	21-97	58,00	74,00
Edad de Diagnóstico	$52,65 \pm 12,240$	52,00	149,82	0,01	15-87	45,00	60,00
Tiempo de Diagnóstico	$13,37 \pm 7,893$	11,00	62,30	2,49	0-49	8,00	17,00
Años en Club de Diabéticos	$5,48 \pm 2,659$	6,00	7,07	-1,26	1-10	3,00	8,00

Elaborado por: María José Barrionuevo

Los pacientes con antecedente de HTA fueron 65,3% (n=387) y con antecedente familiar de riesgo cardiovascular de 57,8% (n=343). En cuanto al hábito tabáquico 7,8% (n=46) fueron fumadores activos y el 14% (n=83) fueron ex fumadores. El 82,1% (n=487) pacientes se encontraban bajo terapia con simvastatina y el 17,0% (n=101) se encontraban recibiendo gemfibrozilo. TABLA 2

Tabla 2. Características y Antecedentes Patológicos de la Muestra Estudiada.

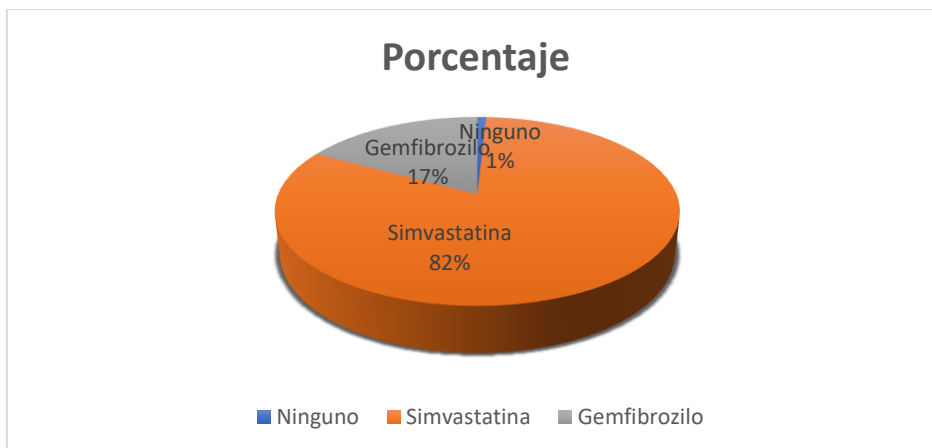
VARIABLE	N°	%
GRUPOS DE EDAD		
Adulto Joven	23	3,9
Adulto Medio	256	43,2
Adulto Mayor	314	53,0
SEXO		
Femenino	458	77,2
Masculino	135	22,8
ETNIA		
Mestizo	588	99,2
Afro-descendiente	5	0,8
HIPERTENSIÓN ARTERIAL		
No	206	34,7

Si	387	65,3
ANTECEDENTE FAMILIAR		
No	250	42,2
Si	343	57,8
TABAQUISMO		
No Fuma	464	78,2
Si Fuma	46	7,8
Ex Fumador	83	14,0

Elaborado por:

María José Barrionuevo

Gráfico 8. Porcentaje de Pacientes bajo terapia hipolipemiante.



Elaborado por: María José Barrionuevo

Para la valoración de los parámetros antropométricos, la población investigada presentó al inicio del estudio obesidad total en un 41,2% (n=244) con una reducción al final del 36,9% (n=219). Por otro lado, el sobrepeso en el primer control fue de 41,7% (n=247) con un posterior incremento al 44,5% (n=264), ambos valores con una $p < 0,01$.

De acuerdo al JNC-8, los pacientes presentaron Hipertensión Grado 2 el 6,7% al tratarse de la Presión Sistólica y un 3,5% en la Diastólica, que se redujo a 0,5% (n=3) e Hipertensión Grado 1 en un 11,5% (n=68) que se redujo a 5,6% (n=33) ($p < 0,01$). En cuanto al control metabólico, al ingreso, la población estudiada presentó valores de hemoglobina glicosilada A1c alterada en un 45,5% (n=270) que se redujo al final del estudio a 37,4% (n=222).

Tabla 3. Valores Netos de los Parámetros Antropométricos y Bioquímicos de la Muestra Estudiada.

VARIABLE	Media/DS	Diferencia	Diferencia (%)	Varianza	Curtosis	Mínimo/ Máximo	Cuartiles		z	p
							Q1	Q3		
Estatura	1,52 ± 0,084			,01	,40	1,29-1,85	1,47	1,57		
Primer Peso	68,18 ± 12,82	0,56	0,82	164,38	1,02	37,5-131,00	59,80	76,00	-2,83	0,00

Último Peso	67,62 ± 12,21			148,97	1,00	40,5-116	59,90	74,00		
Primer IMC	29,31 ± 4,94	0,25	0,85	24,41	1,33	16,02-53,15	25,86	32,26	-2,98	0,00
Último IMC	29,06 ± 4,60			21,19	,82	17,51-46,66	25,80	31,69		
Primera PAS	124,23 ± 18,35			336,82	1,11	80-200	110,00	130,00		
Última PAS	122,63 ± 16,81	1,60	1,29	282,86	,96	70-200	110,00	130,00	-1,87	0,06
Primera PAD	75,22 ± 11,08			122,81	1,04	45-120	70,00	80,00		
Última PAD	71,84 ± 9,13	3,38	4,49	83,38	,33	40-100	70,00	80,00	-6,11	0,00
Primera Hb1Ac	8,29 ± 2,39			5,72	,84	3,25-18,07	6,47	9,78		
Último Hb1Ac	7,83 ± 1,65	0,46	5,55	2,73	2,34	4,86-15,95	6,64	8,73	-3,10	0,00
Primera Urea	40,10 ± 15,82			250,31	16,15	10-173	30,00	47,00		
Última Urea	41,15 ± 23,81	-1,05	-2,62	567,14	16,75	12-218	28,00	46,00	-1,72	0,08
Primera Creatinina	1,06 ± 0,33			,11	32,38	0,5-4,80	0,90	1,20		
Última Creatinina	1,12 ± 0,68	-0,06	-5,66	,47	50,84	0,5-9,00	0,80	1,15	-1,36	0,17

p<0,05 estadísticamente significativo con Prueba de Wilcoxon

Elaborado por: María José Barrionuevo

Tabla 4. Categorización de los parámetros Antropométricas y Bioquímicos.

VARIABLE	PRIMER CONTROL		ÚLTIMO CONTROL		ESTADÍSTICO	
	N°	%	N	%	z	p
IMC						
Bajo Peso	4	0,7	1	0,2	819,368	0,000
Peso Normal	98	16,5	109	18,4		
Sobrepeso	247	41,7	264	44,5		
Obesidad G1	169	28,5	153	25,8		
Obesidad G2	61	10,3	54	9,1		
Obesidad G3	14	2,4	12	2,0		
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA						
Normal	204	34,4	203	34,2	80,883	0,000
PreHTA	251	42,3	266	44,9		
HTA Grado I	98	16,5	103	17,4		
HTA Grado II	40	6,7	21	3,5		
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA						
Normal	300	50,6	398	67,1	66,394	0,000
PreHTA	204	34,4	159	26,8		
HTA Grado I	68	11,5	33	5,6		
HTA Grado II	21	3,5	3	0,5		
HEMOGLOBINA GLICOSILADA						
Normal	218	36,8	215	36,3	36,039	0,000
Aceptable	105	17,7	156	26,3		

Alterada	270	45,5	222	37,4
----------	-----	------	-----	------

$p < 0,05$ estadísticamente significativo Prueba de Chi Cuadrado.

Elaborado por: María José Barrionuevo

Para la valoración del perfil lipídico, se realizaron dos mediciones, al ingreso a la clínica de Diabetes y en el momento de la realización del estudio. La población presentó reducción del nivel del colesterol total, c-LDL y triglicéridos, además de un incremento en el nivel del c-HDL. Todos estos valores fueron estadísticamente significativos. TABLA 5.

Tabla 5. Patrón del Perfil lipídico de los pacientes estudiados.

VARIABLE	Media/DS	Diferencia	Diferencia (%)	Varianza	Curtosis	Mínimo/Máximo	Cuartiles		w	p
							Q1	Q3		
Primer CT	206,29 ± 49,82	21,73	10,53	2481,85	1,25	97,00-439,00	171,50	236,00	-9,96	0,00
Último CT	184,56 ± 45,78			2096,06	2,33	76,00-443,00	151,00	212,00		
Primer HDL	54,97 ± 17,59	-4,67	-8,50	309,59	3,46	17,50-160,00	43,00	65,00	-7,12	0,00
Último HDL	59,64 ± 14,73			216,93	1,40	19,00-123,00	49,00	67,00		
Primer LDL	113,34 ± 44,72	21,02	18,55	1999,46	1,05	15,00-328,00	82,00	140,00	-9,88	0,00
Último LDL	92,32 ± 35,72			1276,23	2,46	13,00-303,00	66,50	114,00		
Primer TG	190,98 ± 123,74	27,97	14,65	15310,49	37,17	46,00-1619,00	118,00	228,00	-6,83	0,00
Último TG	163,01 ± 91,33			8340,53	35,63	34,00-1231,00	108,00	196,00		

$p < 0,05$ estadísticamente significativo con prueba de Wilcoxon

Elaborado por: María José Barrionuevo

De acuerdo al ATP-III, el colesterol total se encuentra alto en 23,8% (n=141) que disminuye en la última valoración al 10% (n=60). El c-HDL en el primer control es normal en el 62,4% (n=370) y se incrementa al 81,3% (n=482) en el último control. El c-LDL se encuentra en valores alto y muy alto al inicio en un 26,9% (n=159) y se reduce en la última valoración al 14% (n=83). Todos estos valores son estadísticamente significativos con un $p < 0,01$. TABLA 6.

Tabla 6. Categorización del Perfil Lipídico según el ATP-III.

VARIABLE	PRIMER CONTROL		ÚLTIMO CONTROL		ESTADÍSTICO	
	N°	%	N°	%	X2	p
COLESTEROL TOTAL						
Normal	281	47,4	392	66,1	88,665	0,000
Normal Alto	171	28,8	141	23,8		
Alto	141	23,8	60	10,1		
COLESTEROL HDL						
HDL Bajo	223	37,6	111	18,7	23,402	0,000
HDL Normal	370	62,4	482	81,3		

COLESTEROL LDL >100 mg/dl				
Óptimo	230	38,8	376	63,4
Cerca Óptimo	174	29,3	130	21,9
Límite Normal	94	15,9	65	11,0
Alto	65	11,0	18	3,0
Muy Alto	30	5,1	4	0,7
TRIGLICÉRIDOS				
Normal	254	42,8	322	54,3
Límite Normal	142	23,9	132	22,3
Alto	185	31,2	136	22,9
Muy Alto	12	2,0	3	0,5

47,31 0,000

118,741 0,000

$p < 0,05$ estadísticamente significativo Prueba de Chi Cuadrado

Elaborado por: María José Barrionuevo

Posterior a la realización del cálculo de los diferentes índices aterogénicos, se encontró que todos estos, presentaron una reducción significativa desde el primer control hasta el último control. Esta reducción fue estadísticamente significativa para todos los casos con la prueba de Wilcoxon con una $p < 0,01$.

TABLA 7.

Tabla 7. Índices Aterogénicos en el primer y último control de la Muestra Estudiada.

VARIABLE	Media/DS	Dife- rencia	Dife-rencia (%)	Varianza	Curtosis	Mínimo/ Máximo	Cuartiles		ESTADÍSTICO	
							Q1	Q3	z	p
Castelli 1 Primero	4,0606 ± 1,52152	0,87	21,43	2,315	2,967	1,29-13,15	2,97	4,90	-12,262	0,000
Castelli 1 Último	3,1941 ± ,82649			,683	2,478	1,24-8,05	2,60	3,69		
Castelli 2 Primero	2,2915 ± 1,23684	0,69	30,13	1,530	2,929	0,13-9,96	1,42	2,91	-11,875	0,000
Castelli 2 Último	1,6027 ± ,64161			,412	1,067	0,25-4,70	1,16	1,94		
NoHDL Primero	150,9623 ± 49,27187	26,04	17,25	2427,717	1,437	42,30-387,00	118,00	180,00	-11,322	0,000
NoHDL Último	124,9185 ± 41,78449			1745,944	2,376	25,00-363,20	93,10	149,00		
AC Primero	3,0606 ± 1,52152	0,87	28,43	2,315	2,967	0,29-12,15	1,97	3,90	-12,262	0,000
AC Último	2,1941 ± ,82656			,683	2,478	0,24-7,05	1,60	2,69		
TG/HDL Primero	3,8236 ± 2,62511	0,87	22,77	6,891	9,006	0,49-20,90	2,00	4,80	-9,038	0,000
TG/HDL Último	2,9543 ± 2,18872			4,790	96,607	0,43-36,42	1,76	3,60		
AIP Primero	,1421 ± ,26639	0,10	71,42	,071	,137	-1,63	-0,06	0,32	-8,669	0,000
AIP Último	,0430 ± ,23965			,057	1,027	-1,93	-0,11	0,20		

$p < 0,05$ estadísticamente significativo con prueba de Wilcoxon

Elaborado por: María José Barrionuevo

De igual manera, posterior a codificar los diferentes índices en alto y bajo riesgo según sus respectivos puntos de corte, todos los índices presentaron disminución del alto riesgo y el evidente incremento en los pacientes con bajo riesgo. Para la valoración de la significancia estadística, se utilizó la prueba de Mc.Nemar, en la cual todas las variables fueron significativas con $p < 0,01$. TABLA 8.

Tabla 8. Categorización del Riesgo de los Índices Aterogénicos.

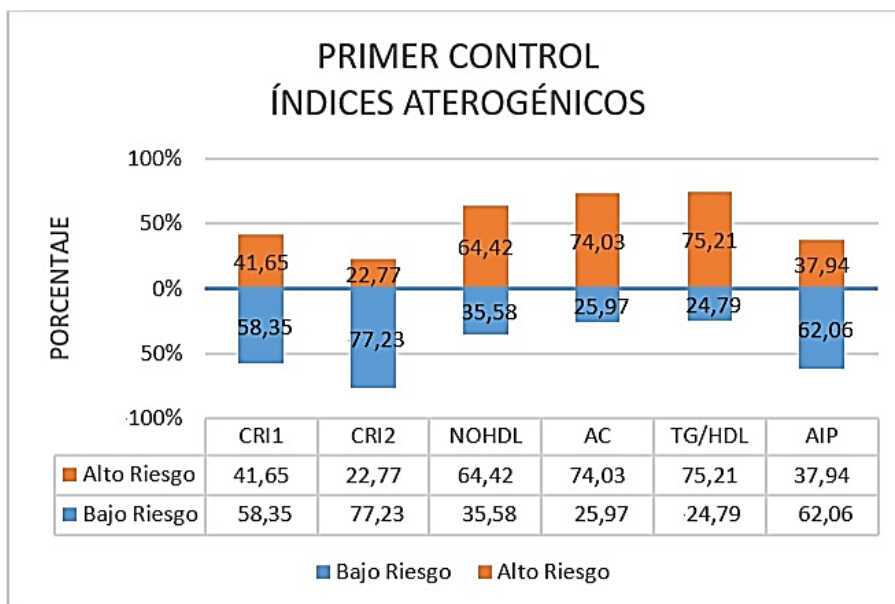
	PRIMER CONTROL		ÚLTIMO CONTROL		ESTADÍSTICO	
	N	%	N	%	χ^2	p
CASTELLI 1						
Bajo Riesgo	346	58,3	509	85,8	112,63	0,000
Alto Riesgo	247	41,7	84	14,2		
CASTELLI 2						
Bajo Riesgo	458	77,2	572	96,5	96,73	0,000
Alto Riesgo	135	22,8	21	3,5		
NO HDL						
Bajo Riesgo	211	35,6	352	59,4	80,66	0,000
Alto Riesgo	382	64,4	241	40,6		
COEFICIENTE ATEROGÉNICO						
Bajo Riesgo	154	26,0	257	43,3	47,08	0,000
Alto Riesgo	439	74,0	336	56,7		
COCIENTE TG/HDL						
Bajo Riesgo	147	24,8	190	32,0	10,20	0,000
Alto Riesgo	446	75,2	403	68,0		
INDICE ATEROGÉNICO DEL PLASMA						
Bajo Riesgo	368	62,1	473	79,8	57,29	0,000
Alto Riesgo	225	37,9	120	20,2		

$p < 0,05$ estadísticamente significativo Prueba de Mc.Nemar

Elaborado por: María José Barrionuevo

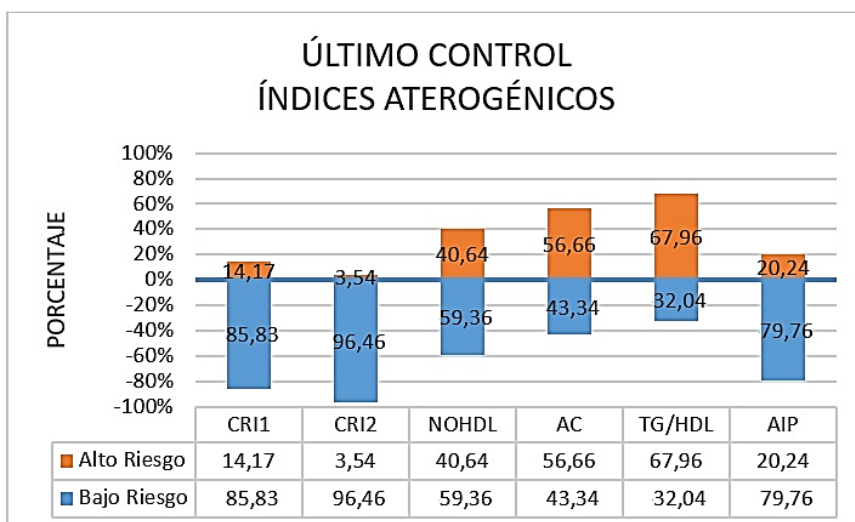
En el Gráfico 9 y Gráfico 10, se realiza una comparación de los porcentajes entre el primer y último control con respecto a la categorización por los distintos puntos de corte establecidos por cada índice aterogénico calculado para establecerlo como alto o bajo riesgo, con un sustancial incremento del bajo riesgo en todos estos índices.

Gráfico 9. Presencia de Alto y Bajo Riesgo en el Primer Control de los Índices Aterogénicos.



Elaborado por: María José Barrionuevo

Gráfico 10. Presencia de Alto y Bajo Riesgo en el Último Control de los Índices Aterogénicos.



Elaborado por: María José Barrionuevo

En la TABLA 9 y 10, se realizó un resumen del nivel de concordancia encontrado entre los distintos índices aterogénicos utilizando el Coeficiente de Kappa de Cohen, siendo estadísticamente significativo con $p < 0,01$. Se evidencia que los índices que presentan moderada concordancia en el primer control son: los índices de Castelli I y II entre sí, los mismos con el colesterol no-HDL y este a su vez con el coeficiente aterogénico. El resto de índices presentan escasa concordancia. Mientras que en el último control los índices que presentan moderada concordancia son: el colesterol no-HDL con el coeficiente aterogénico y este con el cociente TG/HDL, los demás índices presentan escasa concordancia.

Tabla 9. Coeficiente de Cohen de los Índices Aterogénicos en el Primer Control.

PRIMER CONTROL						
	CRI1	CRI2	NO-HDL	AC	TG/HDL	AIP
CRI1	-	0,58	0,46	0,40	0,32	0,41
CRI2	0,58	-	0,27	0,19	0,16	0,28
NO-HDL	0,46	0,27	-	0,54	0,26	0,23
AC	0,40	0,19	0,54	-	0,41	0,26
TG/HDL	0,32	0,16	0,26	0,41	-	0,34
AIP	0,41	0,28	0,23	0,26	0,34	-

p<0,05 estadísticamente significativo con Coeficiente de Kappa

Elaborado por: María José Barrionuevo

Tabla 10. Coeficiente de Cohen de los Índices Aterogénicos en el Último Control.

ÚLTIMO CONTROL						
	CRI1	CRI2	NO-HDL	AC	TG/HDL	AIP
CRI1	-	0,34	0,36	0,22	0,14	0,33
CRI2	0,34	-	0,09	0,05	0,03	0,06
NO-HDL	0,36	0,09	-	0,51	0,21	0,19
AC	0,22	0,05	0,51	-	0,52	0,29
TG/HDL	0,14	0,03	0,21	0,52	-	0,21
AIP	0,33	0,06	0,19	0,29	0,21	-

p<0,05 estadísticamente significativo con Coeficiente de Kappa

Elaborado por: María José Barrionuevo

En la TABLA 11 y 12, se resume la relación entre los diferentes índices aterogénicos utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, el cual fue estadísticamente significativo con $p < 0,01$. Se puede observar que existe la máxima fuerza de relación entre el coeficiente aterogénico y el índice de Castelli I y una muy alta fuerza de relación entre los índices de Castelli I, II y coeficiente aterogénico y el índice aterogénico del plasma con el cociente TG/HDL tanto en el primer como en el último control.

Tabla 11. Correlación de Pearson de los Índices Aterogénicos en el Primer Control

PRIMER CONTROL						
	CRI1	CRI2	NO-HDL	AC	TG/HDL	AIP
CRI1	-	0,911	0,748	1,000	0,600	0,631

CRI2	0,911	-	0,718	0,911	0,346	0,404
NO-HDL	0,748	0,718	-	0,748	0,385	0,434
AC	1,000	0,911	0,748	-	0,600	0,631
TG/HDL	0,600	0,346	0,385	0,600	-	0,903
AIP	0,631	0,404	0,434	0,631	0,903	-
p<0,05 estadísticamente significativo con Correlación de Pearson						
Elaborado por: María José Barrionuevo						

Tabla 12. Correlación de Pearson de los Índices Aterogénicos en el Último Control

ÚLTIMO CONTROL						
	CRI1	CRI2	NO-HDL	AC	TG/HDL	AIP
CRI1	-	0,869	0,755	1,000	0,627	0,696
CRI2	0,869	-	0,765	0,869	0,197	0,363
NO-HDL	0,755	0,765	-	0,755	0,307	0,402
AC	1,000	0,869	0,755	-	0,627	0,696
TG/HDL	0,627	0,197	0,307	0,627	-	0,818
AIP	0,696	0,363	0,402	0,696	0,818	-
p<0,05 estadísticamente significativo con Correlación de Pearson						
Elaborado por: María José Barrionuevo						

En la TABLA 13, se muestra las medias y sus correspondiente desviaciones estándares para el primer y último control de los diferentes Índices Aterogénicos estratificados según el sexo, donde muestra que el sexo femenino presenta reducciones más marcadas en el segundo control de los diferentes índices respecto al sexo masculino siendo significativo para todos los casos con excepción del colesterol no-HDL.

Tabla 13. Diferencias según sexo en la valoración de los Índices Aterogénicos.

Sexo de Paciente	Media	Desviación estándar	ESTADÍSTICO		
			t-Student	Sig.	
Castelli 1	Femenino	4,05	1,50	-0,20	0,84
Primero	Masculino	4,08	1,59		
Castelli 1	Femenino	3,13	0,78	-3,73	0,00
Último	Masculino	3,42	0,94		
Castelli 2	Femenino	2,30	1,24	0,41	0,68
Primero	Masculino	2,25	1,23		
Castelli 2	Femenino	1,56	0,62	-3,03	0,00
Último	Masculino	1,75	0,68		
NoHDL	Femenino	152,83	48,59	1,70	0,09
Primero	Masculino	144,63	51,19		
	Femenino	124,55	40,40	-0,39	0,70

NoHDL Último	Masculino	126,15	46,32		
AC	Femenino	3,05	1,50		
Primero	Masculino	3,08	1,59	-0,20	0,84
AC Último	Femenino	2,13	0,78		
	Masculino	2,42	0,94	-3,73	0,00
TG/HDL	Femenino	3,75	2,50		
Primero	Masculino	4,07	3,02	-1,22	0,22
TG/HDL	Femenino	2,84	1,72		
Último	Masculino	3,36	3,30	-2,45	0,01
AIP	Femenino	0,14	0,26		
Primero	Masculino	0,16	0,29	-0,65	0,52
AIP Último	Femenino	0,03	0,23		
	Masculino	0,08	0,26	-2,18	0,03

Elaborado por: María José Barrionuevo.

En la TABLA 14, se detalla la evaluación realizada en los pacientes, utilizando la prueba de U de Mann-Whitney respecto a la intervención farmacológica, en la cual se encontró que el grupo que se utilizó tanto simvastatina y gemfibrozilo, fue estadísticamente significativo ($p < 0,01$) comparado con no usar medicamentos.

Tabla 14. Comparación de los Índices Aterogénicos y la terapia hipolipemiantes.

Medicamentos	Media	Desviación estándar	COMPARACIÓN (p-value)		
			Ninguno vs Gemfibrozilo	Ninguno vs Simvastatina	Simvastatina vs Gemfibrozilo
Castelli 1	Simvastatina 3,10	0,78	0,035	0,511	0,000
	Gemfibrozilo 3,65	0,87			
Castelli 2	Simvastatina 1,56	0,64	0,225	0,848	0,000
	Gemfibrozilo 1,78	0,61			
NoHDL	Simvastatina 120,79	40,70	0,161	0,936	0,000
	Gemfibrozilo 145,17	41,69			
AC	Simvastatina 2,10	0,79	0,035	0,512	0,000
	Gemfibrozilo 2,65	0,87			
TG/HDL	Simvastatina 2,67	1,46	0,005	0,205	0,000
	Gemfibrozilo 4,36	3,94			
AIP	Simvastatina 0,01	0,23	0,005	0,207	0,000
	Gemfibrozilo 0,20	0,23			

$p < 0,05$ estadísticamente significativo Prueba de U-Mann Whitney

Elaborado por: María José Barrionuevo

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

5.1. DISCUSIÓN

5.1.1. VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS

Al ser analizado las variables sociodemográficas se encontró que la mayor prevalencia de esta muestra corresponde a adultos mayores (53%), esto se explicaría al tratarse de un conglomerado de pacientes seguidos desde hace varios años en la Clínica de Diabetes, sin embargo la edad de diagnóstico de los mismos fue de $52,65 \pm 12,24$ años. Cabe recordar que, el incremento de la edad conlleva cambios en las células beta y la acción de la insulina, lo que explicaría el incremento de la incidencia de la diabetes. Existe una reducción de la masa muscular esquelética (sarcopenia) e infiltración de grasa en el tejido muscular lo que altera la captación de glucosa, agravado por una deficiente inhibición de la producción hepática de glucosa con disminución de la secreción de insulina. (Sanzana, 2009).

El ENSANUT-ECU 2013, estudió la prevalencia de diabetes en la población de 10 a 59 años, pero sus hallazgos se complementan con los resultados de la encuesta SABE II Ecuador de 2011, que encontró una prevalencia para la misma de 12.3% para los adultos mayores de 60 años y de 15.2% en el grupo de 60 a 64 años. (Freire et al., 2013).

El ENSANUT-2016 de México, reportó que la mayoría de los diabéticos con diagnóstico médico previo tenían entre 60 y 79 años de edad (55,2%), y en relación a su anterior reporte del 2012 encontraron un aumento de la prevalencia de diabetes entre los hombres de 60 a 69 años de edad y entre las mujeres con 60 ó más años de edad. (Hernández et al., 2016).

Sin embargo, estos resultados presentados contrastan con los presentados por Farid en el cual obtuvieron la mayor prevalencia en el grupo de edad de 45-64 años ya que sus límites de edad fueron entre 25-64 años. En el caso de Ranjit y colaboradores presentaron $50,17 \pm 1,29$ años o Nair et al., cuyo hallazgo fue de 54 ± 13 años.

Para la distribución según el sexo en la presente investigación se encontró que la mayoría de pacientes fueron femeninos ($n=458$), esto podría deberse a que los pacientes pertenecientes al Centro de Salud, en su mayoría no poseen seguro social o seguro de salud privado. El ENSANUT-2016 de México igualmente encontró mayoría femenina en la prevalencia de diabetes mellitus en concordancia con el estudio de Santos et al., que presentó un 64%. A diferencia de otros estudios, como Farid en la cual obtuvieron un número similar entre los dos sexos. Nair et al., mostraron que la mayoría de sus pacientes fueron del sexo masculino (61%) al igual que Eliasson et al., que encontró un 64%.

En cuanto al tiempo de enfermedad, se encontró en este estudio una media de 13 años, a diferencia del estudio de Farid en el que el intervalo de 1-4 años concentró el 58,7% de pacientes.

5.1.2. RIESGO CARDIOVASCULAR Y FACTORES DE RIESGO

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes y es responsable del 65% de todas las muertes. (Aryal et al., 2010). El RCV de los pacientes con DM se incrementa con la presencia de síndrome metabólico, es así que en el presente estudio se analizó la presencia de hipertensión arterial como componente del SM., y se encontró que el 65,3% de los pacientes presentan HTA. Se debe recordar que los pacientes con DM tienen una prevalencia 1,5-2 veces mayor que los controles sanos y a su vez los pacientes con hipertensión arterial presentan 2,5 veces más riesgo de desarrollar DM. Górriz, et al., mencionan que en el estudio DIAPA, realizado en diferentes centros de salud de España encontraron pacientes diabéticos con diagnóstico de HTA en 66,7%. (Górriz et al., 2008).

Los adultos con diabetes presentan 2-4 veces más riesgo de mortalidad debido a eventos cardiovasculares que los adultos sin diabetes. De igual manera se ha observado asociación entre alteraciones en la homeostasis de glucosa e insulina con respecto a la elevación de la presión arterial. Aryal et al., comparó 76 casos con diabetes mellitus y 60 controles sanos, en su estudio analizó las medias entre la presión arterial sistólica y diastólica de los dos grupos. Los valores de presión arterial sistólica en los pacientes con DM presentados fue de $127,00 \pm 12,51$ ($p=0,026$) comparado con el primer control de este estudio, fue de $124,23 \pm 18,35$ ($p=0,06$). En cuanto a la presión arterial diastólica, sus hallazgos fueron de $87,47 \pm 10,15$ ($p<0,01$) con diferencia del presente que fue de $75,22 \pm 11,08$ ($p<0,01$).

Continuando con la valoración del síndrome metabólico, al realizar una comparación del índice de masa corporal de los casos, Aryal et al. encontraron que fue de $25,54 \pm 3,62$ ($p=0,002$), hallazgo similar con el estudio de Farid que obtuvo $24,84 \pm 0,39$. Tales resultados son mucho menores que el valor inicial encontrado en este estudio $29,31 \pm 4,94$ ($p=0,003$). El estudio de Barbalho et al., valoró dos grupos de pacientes, hiperglucémicos y no hiperglucémicos, y encontró similitud en el grupo con hiperglucemia en $28,09 \pm 4,39$ y el primer control de los pacientes de esta investigación debido a que al inicio no se encontraban en tratamiento y por ende presentaban valores de Hb1Ac mayores.

En esta investigación, se encontró que el 7,8% de los pacientes eran fumadores activos, un 14% fueron exfumadores, y 78,2% nunca fumaron, lo que podría deberse a que la mayoría de la población son del sexo femenino.

5.1.3. PERFIL LIPÍDICO

A pesar que la aterogénesis es un proceso multifactorial, las anomalías en el metabolismo de los lípidos, representa el 50% de riesgo, (Millan et al., 2009) por lo mismo la detección y tratamiento de la dislipidemia en la diabetes es uno de los mayores pasos para la reducción del riesgo cardiovascular.

Al realizar el análisis del perfil lipídico, este estudio encontró la presencia de dislipidemia aterogénica asociada a la diabetes mellitus, como uno de los factores causantes del incremento del RCV en concordancia con otros estudios como los realizados por Adu y colaboradores, Aryal, Olamoyegun y colaboradores, Peters, entre otros.

Según los puntos de corte establecidos por el ATP-III para clasificar la dislipidemia, la primera medición encontrada en el presente estudio fue: CT de 52,6% (normal alto y alto), c-LDL de 61,3% (cerca de óptimo, límite normal, alto y muy alto) y TG de 57,1% (límite normal, alto y muy alto), y finalmente c-HDL de 37,6% que es inferior probablemente por usar como punto de corte en mujeres valores menores a 50 mg/dL. Farid en su estudio encontró niveles de CT mayor de 200mg/dL en 51,3%, c-HDL menor de 40mg/dL en 67,3%; c-LDL mayor de 100mg/dL en 64%; y TG mayor de 150 mg/dL en 65,3%. Para contrastar estos resultados Algunos de los datos presentados por Aryal et al., fueron menores en comparación con los encontrados en esta evaluación con excepción del LDL el cual fue similar.

Los altos porcentajes de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia al inicio del manejo de los pacientes (porcentaje), evidencia que el grupo en estudio, tiene un alto riesgo de presentar aterosclerosis y sus complicaciones. Estos al ser intervenidos tanto farmacológicamente como con las diferentes medidas de control, reducen tanto, los parámetros metabólicos descritos como los índices aterogénicos calculados. Esto indica que el manejo clínico de los pacientes está siendo llevado adecuadamente, sin embargo, estos pueden deberse a otros factores asociados que intervienen en esta condición.

5.1.4. *ÍNDICES ATEROGÉNICOS*

Los índices aterogénicos son fórmulas matemáticas que permiten una mejor valoración del estado pro y anti aterogénico de los pacientes con DM, ya que junto a su fisiopatología, existe la presencia de partículas LDL modificadas que son altamente aterogénicas, debido a que son de menor tamaño, presentan alto contenido en colesterol y mayor tiempo de permanencia en el plasma, así tienen más capacidad de llevarlo a los macrófagos y participar en la formación de células espumosas, oxidarse e iniciar la formación de la placa.

A pesar de estas modificaciones, su número no varía por lo que aparentemente sus valores pueden encontrarse “normales”, es así que se crea la necesidad de evaluar el perfil lipídico sin enfocarnos únicamente en las partículas LDL, ya que su cálculo con la fórmula de Friedewald posee un alto margen de error dependiente del nivel de triglicéridos, por lo que su valoración se puede encontrar alterada.

5.1.4.1. *ÍNDICE DE RIESGO CASTELLI 1 Y 2*

Varios estudios señalan la importancia del cálculo del Índice de riesgo de Castelli 1 (CRI-1) o conocido como Índice de Riesgo Cardíaco (CRR), ya que el mismo se observa en la obesidad, estados de hiperinsulinismo e hipertrigliceridemia que se relaciona con alteraciones del metabolismo. (Nair et al., 2009).

La valoración realizada en el primer control del CRI-1 fue de $4,06 \pm 1,52$ ($p < 0,01$), que fue similar con los estudios de otros autores como Adu et al., que realizaron la comparación entre 100 pacientes diabéticos no insulino dependientes y 100 pacientes control, donde encontraron un incremento del riesgo del grupo con diabetes con un CRI-1 de $4,1 \pm 3,0$. También se encontró similitud con el estudio de Aryal et al., igualmente estudiaron un grupo de 76 pacientes diabéticos y 60 pacientes no diabéticos, y en el mismo obtuvieron un CRI-1 de $4,18 \pm 1,24$ ($p < 0,00$) para el grupo de pacientes con diabetes.

Sin embargo, Igwe y colaboradores, en su estudio reclutaron 60 pacientes diabéticos y 40 controles sanos, encontrando valores superiores a los de este estudio, tanto para el CRI-1 que fue de $5,31 \pm 1,19$ como para el CRI-2 que fue de $5,29 \pm 1,07$ que de igual manera es más alto que el primer control de CRI-2 de los pacientes de este estudio que fue de $2,29 \pm 1,24$.

5.1.4.2. COLESTEROL NO HDL

El primer control del colesterol no-HDL del presente trabajo fue de $150,96 \pm 49,27$; en concordancia con el estudio de Aryal y sus colaboradores que fue de $148,13 \pm 70,33$. La importancia del mismo radica en que este valora el colesterol acumulado en las apolipoproteínas B: quilomicrones, c-VLDL, c-IDL y sdLDL. Su importancia radica de igual manera ya que los pacientes diabéticos presentan niveles de colesterol no-HDL 1,5 a 2,5 veces más alto comparado con controles sanos. (Bergmann, 2010)

5.1.4.3. COEFICIENTE ATEROGENICO

El AC es la medida del colesterol en las fracciones del c-LDL, c-VLDL e c-IDL en relación con el c-HDL, por lo que el mismo representa el potencial aterogénico dentro del espectro de las fracciones de lipoproteínas y es un indicador de RCV. (Bhardwaj et al., 2013)

Adu et al., de igual manera calcularon en su grupo de pacientes diabéticos un índice aterogénico de $3,1 \pm 2,0$ que es concordante con el primer control del mismo índice de $3,06 \pm 1,52$. Igualmente como ocurrió en los casos anteriores, el estudio realizado por Igwe et al., presentó valores superiores los resultados de este estudio con un AC de $4,31 \pm 0,91$.

5.1.4.4. COCIENTE TG/HDL

Santos et al., realizaron la medición de la estructura de las partículas c-HDL, c-LDL y las compararon con el cociente TG/HDL y a su vez realizaron la correlación lineal con el índice apo B/Apo A-1 la cual fue positiva (Spearman/ $r=0,507$, $p=0,008$). El 75% de las partículas sdLDL se correlacionaron con cocientes TG/HDL mayor a 2,00 (Alto Riesgo).

También este cociente se ha propuesto como un marcador de resistencia a la insulina, por lo que Ren et al., realizaron la asociación entre TG/HDL y el índice HOMA-IR para medir la resistencia a la insulina en 272 pacientes masculinos y 288 femeninas recién diagnosticados de diabetes mellitus, donde encontraron correlación positiva usando el coeficiente de Spearman con un valor de 0,21 y una $p < 0,01$, en concordancia con otros estudios similares que fueron revisados.

5.1.4.5. ÍNDICE ATEROGÉNICO DEL PLASMA

Sushith y sus colaboradores concluyeron que el índice aterogénico del plasma es el mejor predictor de enfermedad arterial coronaria que los triglicéridos o el colesterol HDL solos, debido al rango de

esterificación de la fracción del HDL (FERHDL), la correlación inversa del colesterol LDL y la correlación inversa de la medida de sensibilidad a la insulina.

En el presente estudio, al momento de hacer el cálculo del primer índice aterogénico del plasma fue de $0,14 \pm 0,27$, este resultado no fue concordante con el estudio de Adu et al., que encontraron $0,3 \pm 0,0$ ni con el estudio de Igwe et al., que también encontró un valor de $0,33 \pm 0,11$.

5.1.4.6. CORRELACION Y CONCORDANCIA

En esta investigación existió una moderada concordancia pero una buena correlación. Esto se dio probablemente por el tipo de población. La concordancia se pudo haber reducido debido a que la población latinoamericana puede tener puntos de corte diferentes respecto a la general. Es el caso del estudio de Galvis, et al., realizado en Colombia donde se tomó como valor de riesgo >3 para el CRI-1, >2 para el CRI-2, >3 para el cociente TG/HDL, y >130 para el colesterol no-HDL. (Galvis et al., 2016).

5.1.4.7. OTROS ESTUDIOS REALIZADOS

Farid en su estudio evaluó el efecto del sexo sobre las anomalías lipídicas en pacientes con DMT2, entre estos análisis, calculó 3 diferentes índices aterogénicos comparando entre los pacientes de sexo femenino y masculino. La concentración del CT, TG, y LDL fue más elevada en el grupo femenino y el HDL fue menor que el del grupo masculino. Al realizar el cálculo del CRI-1 encontraron que el grupo masculino presentó 4,726 y el femenino 5,038 ($p>0,05$), el Coeficiente Aterogénico (AC) en el grupo masculino fue 3,726 y femenino de 4,038 ($p>0,05$) y únicamente el Índice Aterogénico del Plasma (AIP) en el grupo masculino fue de 0,605 y el femenino de 0,649 ($p=0,000$).

En la presente investigación, se encontró que en el primer control fue más alto el CRI-2 y colesterol no-HDL para el sexo femenino, pero al hacer la valoración del último control, todos los índices fueron más elevados para el sexo masculino. Se evidencia que existe disminución en todos los índices mucho más marcada en el sexo femenino. Esto puede deberse, a que las mujeres presentan una mejor adherencia al tratamiento y cuidado respecto a los hombres, aunque podría deberse a ser una muestra sesgada debido a la predominancia del sexo femenino en el universo estudiado o incluso estar determinado por factores metabólicos (incluido HbA1c) o en relación al ejercicio, sin embargo no es parte del estudio esta discusión.

Gasevic y sus colaboradores, realizaron igualmente el cálculo de los diferentes índices en 797 pacientes con el objetivo de determinar a los hombres y mujeres con síndrome metabólico donde encontraron que el incremento en el perfil lipídico está significativamente relacionado con el número de componentes del síndrome metabólico. Adicionalmente encontraron que el cociente TG/HDL fue el mejor marcador para identificar individuos con síndrome metabólico comparado con el CRI-1, CRI-2 y AC. Corrieron el análisis ROC para el cálculo de sensibilidad y especificidad de los diferentes índices. Encontrando que el cociente TG/HDL presentaba los mejores valores (Masculino S: 84,0%; E: 80,1% / Femenino S: 70,2%; E: 88,2%).

5.1.5. MEDICAMENTOS

La Guía para el Manejo de la Dislipidemia y Prevención de la Enfermedad Cardiovascular del Colegio y la Asociación Americana de Endocrinología (Jellinger et al., 2017) menciona que la reducción por los inhibidores de la HMG-CoA es primariamente en el c-LDL 21-55%, en TG de 6-30% y aumento de c-HDL en 2-10%. A diferencia los fibratos, la reducción primaria se da en el nivel de TG 20-35%, HDL aumento de 6-18% y podría reducir el Colesterol Total y LDL en 20-25%.

Canalizo et al., en su Guía de Práctica Clínica, muestra que el uso de estatinas como opciones en el caso de hipercolesterolemia pura disminuye un 25-63% en el c-LDL. En cambio en la Hiperlipidemia Mixta ocasiona un incremento en el c-HDL en 5-15% y en los TG la disminución de 5-37%. Por su lado, los fibratos disminuye el c-LDL en 10-28%, TG en 10-50% y aumento del c-HDL en 5-35%. (Canalizo et al., 2013)

Al tener esto como premisa, en el presente estudio, se analizó un total de 593 pacientes, los cuales se encontraban 82% en terapia con simvastatina, 17% con gemfibrozilo. Al realizar la comparación entre la primera y la última medición del perfil lipídico, se encontró una disminución del CT en 10,53%, c-LDL en 18,55%, TG en 14,65% y un incremento del c-HDL en 8,49%.

En el estudio de Masson et al., se incluyeron 446 pacientes, y se administró 4 diferentes estatinas, se hizo el análisis de los valores basales y postratamiento del perfil lipídico. Se observó reducción del colesterol total y del c-LDL en un 25% y 27% para simvastatina a 10 mg, 28% y 38% para simvastatina a 20mg y del 33% y 43% para simvastatina a 40mg. En cuanto al nivel de los triglicéridos fue de 6%, 12% y 18% para dosis de simvastatina a 10mg, 20mg y 40mg. Y el c-HDL no superó el 3% en ninguna dosis.

Esto destaca la importancia de la medición tanto al inicio como al final del perfil lipídico para correlacionar con la intervención realizada y poder constatar los cambios presentados. En este estudio se realizó la comparación de los diferentes índices y se encontró que todos fueron estadísticamente significativos ($p < 0,01$) con el uso tanto de simvastatina y gemfibrozilo, mientras que al comparar los dos grupos de medicamentos vs no usar ninguno de los mismos, no fueron significativos ($p > 0,05$).

Durante la valoración de los pacientes respecto a su perfil lipídico, ante la presencia de hipercolesterolemia se comienza terapia hipolipemiente con estatinas (simvastatina) para la reducción del RCV por lo que las medias de los diferentes índices aterogénicos son mucho menores comparado con las medias de los pacientes bajo terapia con fibratos (gemfibrozilo), ya que este grupo únicamente recibe el medicamento cuando existe un incremento mayor de los triglicéridos en comparación con el colesterol y derivados.

5.2. LIMITACIONES

- Para poder dicotimizar el índice aterogénico del plasma, se utilizó como punto de corte para alto y bajo riesgo 0,24 que fue utilizado en el estudio de Hartopo y colaboradores versus lo que se utilizó inicialmente por Dobiášová, entre otros que utilizan tres escalas de riesgo: $<0,1$ como bajo riesgo, $0,1-0,24$ como moderado riesgo y $>0,24$ como alto riesgo.
- No se ha considerado realizar el análisis de regresión, ya que no se encontraban dentro de los objetivos, sin embargo son de importancia por cuanto podrían modificar lo encontrado luego de las intervenciones farmacológicas realizadas.

CAPÍTULO VI.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

6.1. CONCLUSIONES.

1. La población estudiada en su mayoría son adultos mayores.
2. Existe mayor concentración de pacientes del sexo femenino y de etnia mestiza.
3. A pesar de haber reducción de peso y de obesidad en sus distintos grados, existe una persistencia de sobrepeso.
4. Al comparar el primer y último control de la presión arterial sistólica, este no fue significativo, sin embargo la presión arterial diastólica si lo fue, con reducción de hipertensión Grado II a valores normales.
5. Los pacientes presentaron perfil lipídico alterado en su primer control.
6. En cuanto a los valores bioquímicos, como la hemoglobina glicosilada presentó reducción que fue significativa, a pesar de presentar valores extremos de pacientes con cifras elevadas que lleva a un incremento adicional de la media.
7. Al evaluar las mediciones de urea y creatinina, se evidenció que la diferencia no fue significativa, a pesar del tiempo de enfermedad durante el tiempo de seguimiento, no se determinó deterioro en la función renal de los pacientes
8. El perfil lipídico presentó mejoría en su análisis, ya que hubo reducción del colesterol total, LDL, triglicéridos y un aumento del porcentaje en el HDL.
9. Los índices aterogénicos presentaron una reducción significativa desde el primer control hasta el último control.
10. La terapia farmacológica con simvastatina y gemfibrozilo, podría ser efectiva para la reducción del colesterol total, LDL, TG e incremento del factor protector del HDL.
11. Los índices CRI-1, CRI-2 y AIP presentan en la valoración inicial más casos para bajo riesgo, en cambio los índices colesterol no HDL, AC, TG/HDL presentan predominio de los casos para alto riesgo. Pero todos los índices en el último control presentan un incremento del bajo riesgo con su consecuente disminución del alto riesgo.

6.2. RECOMENDACIONES.

- Se debe realizar los cálculos de los índices en base al seguimiento de los pacientes, por lo que se recomienda su valoración 2 veces al año.
- Debido a la utilidad de los índices aterogénicos en la valoración del RCV, se recomienda que los mismos sean material de enseñanza, ya que los mismos representan mejores alternativas de la valoración del riesgo aterogénico que puede ser fácilmente utilizados sobre todo en el primer nivel de salud.
- Para la valoración rutinaria del perfil lipídico es mucho mejor la valoración de los diferentes índices aterogénicos en contraste con los parámetros por solitario.
- Se debe comparar y constatar la reducción de los índices aterogénicos con el uso de medicamentos hipolipemiantes, por lo que se recomienda la medición al inicio y al final para constatar este hecho, de esta manera poder dar mejor seguimiento de los pacientes en cuando a su riesgo cardiovascular.
- Debido a la diferencia en la categorización tanto de bajo como alto riesgo, se debe evaluar cuáles de los índices presentan una mejor valoración para RCV y aterogénesis.
- Los índices aterogénicos proveen información de los factores de riesgo difíciles de cuantificar en la rutina de análisis y dar un mejor panorama de la interacción clínica y metabólica del perfil lipídico, siendo mejores biomarcadores que la valoración única del LDL.

BIBLIOGRAFÍA

- Adu, E., Ukwamedu, H., & Oghagbon, E. (2015). Assessment of Cardiovascular Risk indices in Type 2 Diabetes Mellitus. *Tropical Medicine & Surgery*, 3(2), 2–5. <https://doi.org/10.4172/2329-9088.1000184>
- Aggarwal, J., Reddy, S., & Nagtilak, S. (2016). Non-HDL-C: An alternate to LDL-C for the diagnosis of cardiovascular disease. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences Ver. IX*, 15(2), 2279–861. <https://doi.org/10.9790/0853-15290104>
- American Diabetes Association (ADA). (2017). Standard of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*, 40(January), s4–s128. <https://doi.org/10.2337/dc17-S001>
- Aryal, M., Poudel, A., Gyawali, P., Pokheral, B., Raut, B., Addhikari, R., & Koju, R. (2010). Evaluation of non - HDL - c and total cholesterol : HDL - c Ratio as Cumulative Marker of Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus. *Kathmandu University Medical Journal*, 9(32), 398–404. <https://doi.org/10.3126/kumj.v8i4.6239>
- Aschner, P. (2010). Diabetología. *Avances En Diabetología*, 26(2), 95–100. Retrieved from <http://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-epidemiologia-diabetes-colombia-S1134323010620054>
- Barbalho, S. M., Toffano, R. J., Bechara, M. D., Quesada, K. R., Oshiiwa, M., Mendes, C. G., & Gabaldi, M. R. (2016). Association between Hyperglycemia, C-Reactive Protein and Other Risk Factors in Patients at Cardiovascular Risk. *Journal of Diabetes Mellitus*, 6(1), 16–24. <https://doi.org/10.4236/jdm.2016.61003>
- Bergmann, K. (2010). Non-HDL Cholesterol and Evaluation of Cardiovascular Disease Risk. *The Journal Of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicina*, 21(3), 64–67. Retrieved from www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975250/#!po=1.66667
- Bhardwaj, S., Bhattacharjee, J., Bhatnagar, M. K., Tyagi, S., & Delhi, N. (2013). Atherogenic index of plasma, castelli risk index and atherogenic coefficient - new parameters in assessing cardiovascular risk. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 3(3), 359–364.
- Brunton, L., Chabner, B., & Knollman, B. (2012). *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw Hill.
- Călin, P., & Maria, P. (2013). Atherogenic Risk Quantification By Using the Atherogenic Index of Plasma (Aip) and Cardiovascular Risk Calculator on Hypertensive Patients. *Medical Connections*, 29(1), 29–36.
- Canalizo, E., Favela, E., Salas, J., Gómez, R., Jara, R., Torres, L., & Viniegra, A. (2013). Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Revista Médica Mexicana Del Seguro Social*, 51(6), 700–709. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im136t.pdf>
- Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, J., Drexel, H., ... Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37, 2999–2058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- Devadawson, C., Jayasinghe, C., Ramiah, S., & Kanagasingam, A. (2016). Assessment of lipid profile and atherogenic indices for cardiovascular disease risk based on different fish consumption habits. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(4), 156–160. Retrieved from

- <http://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/download/11871/5777%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=611205462>
- Dobiášová, M., Urbanová, Z., & Šamánek, M. (2005). Relations between particle size of HDL and LDL lipoproteins and cholesterol esterification rate. *Physiological Research*, *54*(2), 159–165.
- Eliasson, B., Cederholm, J., Eeg-Olofsson, K., Svensson, A.-M., Zethelius, B., & Gudbjörnsdottir, S. (2011). Clinical Usefulness of Different Lipid Measures for Prediction of Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, *34*, 2095–2100. <https://doi.org/10.2337/dc11-0209>
- Ezeukwu, A. O., & Agwubike, E. O. (2014). Anthropometric measures of adiposity as correlates of atherogenic index of plasma in non-obese sedentary Nigerian males. *Libyan Journal of Medicine*, *9*(1). <https://doi.org/10.3402/ljm.v9.23798>
- Farid, S. M. (2017). Gender-Related Differences in Lipid Profile and Atherogenic Indices en patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Jeddah, Saudi Arabia. *Global Journal of Bio-Science and Biotechnology*, *6*(3), 430–438.
- Freire, W. ., Ramírez, M. J., Belmont, P., Mendieta, M. J., Silva, K. M., Romero, N., ... Monge, R. (2013). *ENSANUT_2011-2013_tomo_1. Resumen Ejecutivo* (Vol. 1). <https://doi.org/042816>
- Galvis, Y., Barona, J., & Cardona, J. (2016). Prevalencia de dislipidemias en una institución prestadora de servicios de salud de Medellín (Colombia), 2013. *Revista CES Med*, *30*(1), 3–13.
- Gasevic, D., Frohlich, J., Mancini, G., & Lear, S. A. (2014). Clinical usefulness of lipid ratios to identify men and women with metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*, *13*(1), 159. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-159>
- Gimeno, J. A., Lou, L. M., Molinero, E., Boned, B., & Portilla, D. P. (2004). Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Revista Española de Cardiología*, *57*(6), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(04\)77141-9](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(04)77141-9)
- Górriz, J. L., Marín, R., De Alvaro, F., Martínez, A., & Navarro, J. F. (2008). Tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus Tipo 2. *Nefrología*, *1*(1), 16–27. Retrieved from <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefroplus-articulo-tratamiento-hipertension-arterial-diabetes-mellitus-tipo-2-X188897000800010X>
- Grupo Océano. (2013). *Diccionario de Medicina OCÉANO MOSBY*. (C. De Grispert & J. Gárriz, Eds.) (4th ed.). Barcelona: Editorial Océano. Retrieved from www.oceano.com
- Hadaegh, F., Hatami, M., Tohidi, M., Sarbakhsh, P., Saadat, N., & Azizi, F. (2010). Lipid ratios and appropriate cut off values for prediction of diabetes: a cohort of Iranian men and women. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-85>
- Hartopo, A. B., Arso, I. A., & Setianto, B. Y. (2016). Low Plasma Atherogenic Index Associated with Poor Prognosis in Hospitalized Patients with Acute Myocardial Infarction. *Acta Medica Indonesiana*, *48*(2), 106–113.
- Hasan, B. F., Alhuda, N., Ibrahim, K., & Hameedi, P. B. H. (2016). Atherogenic Index of Plasma and Insulin Resistance in Obese Diabetic Patients. *International Journal of Science and Research*, *5*(5), 2408–2412.
- Hernández, M., Rivera, J., Shamah-Levy, T., Cuevas, L., Gómez, L. M., Gaona, E., ... García, D. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Instituto Nacional de Salud Pública, 2016*, 46–64. <https://doi.org/10.21149/8593>

- Igwe, C., Emejulu, A., Nwankwo, C., & Onwuliri, V. (2017). Alterations in lipid profile and atherogenic predictor indices of type 2 diabetes mellitus patients in Awka, Anambra State, Nigeria. *Nigerian Society for Experimental Biology*, 29(2), 44–53.
- International Diabetes Federation. (2015). Atlas de la DIABETES de la FID. *International Diabetes Federation, Séptima Ed.* Retrieved from <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
- Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A., Garber, A. J., ... Davidson, M. (2017). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*, 23(Supplement 2), 1–87. <https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>
- Kaku, K. (2010). Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ*, 53(531), 41–46. Retrieved from https://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2010_01/041_046.pdf
- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2010). *Farmacología básica y clínica* (11th ed.). Mc.Graw Hill.
- Koleva, D. I., Andreeva-Gateva, P. A., Orbetzova, M. M., Atanassova, I. B., & Nikolova, J. G. (2015). Atherogenic Index of Plasma, Castelli Risk Indexes and Leptin/Adiponectin Ratio in Women with Metabolic Syndrome. *International Journal of Pharmaceutical*, 3(5), 2348–262.
- Kottagi, S., Jamble, T., & Deshpande, S. (2017). Castelli risk indices as useful indicators of atherogenic risk in subclinical hypothyroidism. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, 4(4), 432–434. <https://doi.org/10.18231/2394-6377.2017.0098>
- Masson, W., Lobo, M., Manente, D., Vitagliano, L., Rostán, M., Siniawski, D., ... Giorgi, M. (2014). Respuesta a las estatinas en prevención cardiovascular. Evaluación de los hiporrespondedores. *Revista Argentina de Cardiología*, 82(1), 34–41. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v82.i1.2882>
- Millán, J., Hernández-Mijares, A., Ascaso, J. F., Blasco, M., Brea, A., Díaz, Á., ... Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis. (2016). La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clínica E Investigación En Arteriosclerosis*, 28(6), 265–270. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2016.05.002>
- Millan, J., Pinto, X., Munoz, A., Zuniga, M., Rubies-Prat, J., Pallardo, L. F., ... Pedro-Botet, J. (2009). Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management*, 5, 757–765. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S6269>
- Morgan, C. L., Owens, D. R., Aubonnet, P., Carr, E. S. M., Jenkins-Jones, S., Poole, C. D., & Currie, C. J. (2013). Primary prevention of diabetic retinopathy with fibrates: a retrospective, matched cohort study. *BMJ Open*, 3(12), e004025. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004025>
- Nair, D., Carrigan, T. P., Curtin, R. J., Popovic, Z. B., Kuzmiak, S., Schoenhagen, P., ... Desai, M. Y. (2009). Association of Total Cholesterol/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio With Proximal Coronary Atherosclerosis Detected by Multislice Computed Tomography. *Preventive Cardiology*, 12(1), 19–26. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7141.2008.00011.x>
- NCEP. (2002). Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol un Adults (Adult Treatment Panel III). *National Cholesterol Education Programs*, 1–286. Retrieved from <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp-3-cholesterol-full-report.pdf>
- Nimmanapalli, H. D., Kasi, A. D., Devapatla, P., & Nuttakki, V. (2016). Lipid ratios , atherogenic coefficient and atherogenic index of plasma as parameters in assessing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 4(7), 2863–2869.

<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20161966>

- Niroumand, S., Khajedaluae, M., Khadem-Rezaiyan, M., Abrishami, M., Juya, M., Khodae, G., & Dadgarmoghaddam, M. (2015). Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 29(1), 627–635.
- Olamoyegun, M., Oluyombo, R., & Asaolu, S. (2016). Evaluation of dyslipidemia, lipid ratios, and atherogenic index as cardiovascular risk factors among semi-urban dwellers in Nigeria. *Annals of African Medicine*, 15(4), 194–199. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.194280>
- OMS. (2017a). 10 datos sobre la Obesidad. Retrieved from <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>
- OMS. (2017b). Obesidad y sobrepeso. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (2014). Informe Mundial sobre la Diabetes-Resumen de Orientación. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?ua=1
- Ozougwu, O. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), 46–57. <https://doi.org/10.5897/JPAP2013.0001>
- Pereira, T. (2012). Dyslipidemia and Cardiovascular Risk: Lipid Ratios as Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Dyslipidemia - From Prevention to Treatment*, 14, 279–302. <https://doi.org/10.5772/711>
- Peters, A. L. (2008). Clinical Relevance of Non-HDL Cholesterol in Patients With Diabetes. *Clinical Diabetes @BULLET*, 26(1). Retrieved from <http://clinical.diabetesjournals.org/content/26/1/3.full-text.pdf>
- Piniés, J. A., Gonzalez-Carril, F., & Arteagoitia, J. M. (2015). Escalas de cálculo del riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes. ¿Qué son y de qué nos sirven? *Avances En Diabetología*, 31(3), 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2015.02.001>
- Rajab, T. (2012). Study for Atherogenic Index of Plasma (Aip) in Patients With Type1 Diabetes Mellitus, Type2 Diabetes Mellitus, Betathalassemia. *Ijcsr*, 02i2, 1–9. Retrieved from <http://www.doaj.org/doaj?func=fulltext&ald=1082638>
- Ram, N., Ahmed, B., Hashmi, F., & Jabbar, A. (2014). Importance of measuring non-HDL cholesterol in type 2 diabetes patients. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 64(2), 124–128.
- Ranjit, P. M., Guntuku, G., & Babu Pothineni, R. (2015). New atherogenic indices: Assessment of cardio vascular risk in post menopausal dyslipidemia. *Asian Journal of Medical Sciences*, 6(6), 25–32. <https://doi.org/10.3126/ajms.v6i6.12209>
- Ranjit, P. M., Guntuku, G., & Babu Pothineni, R. (2017). Association of Lipid Profile , Atherogenic Indices , and LPL Hind-III Gene Polymorphism with Coronary Artery Disease Positive Subjects. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(1), 6–15. <https://doi.org/10.25258/ijpcr.v9i1.8257>
- Ren, X., Ai Chen, Z., Zheng, S., Han, T., Li, Y., Liu, W., & Hu, Y. (2016). Association between Triglyceride to HDL-C Ratio (TG/HDL-C) and Insulin Resistance in Chinese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Plos One*, 11(4), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154345>
- Rowley, W. R., & Bezold, C. (2012). Creating Public Awareness: State 2025 Diabetes Forecasts.

- Population Health Management*, 15(4), 194–200. <https://doi.org/10.1089/pop.2011.0053>
- Rubio, M. a, Moreno, C., & Cabrerizo, Y. L. (2004). Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III) GUIDELINES FOR DYSLIPEMIAS TREATMENT: ADULT TREATMENT PANEL III (ATP-III). *Endocrinol Nutr*, 51(5), 254–65. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(04\)74614-8](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(04)74614-8)
- Santos, A. P. C., Vieira, M. S., Deus, D. F., Oliveira, R. J. B. De, Morikawa, A. T., Aras, R., ... Couto, F. D. (2014). Atherogenic Indices and HDL Particle Size as Laboratory Parameters to Evaluate Cardiovascular Risk in the Presence of Dyslipidemia. *Journal of Biophysical Chemistry*, 5(May), 24–32.
- Sanzana, G. M. (2009). Tratamiento De La Diabetes. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 20(5), 635–638.
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- Siniawski, D. A., Masson, W., Sorroche, P., Casañas, L., Krauss, J., & Cagide, A. (2010). Correlation between Apolipoprotein B-to-Apolipoprotein A1 Ratio and Total-to-HDL-Cholesterol Ratio in a Healthy Population : Should Castelli Index be Updated ? *Revista Argentina de Cardiología*, 79(1), 33–38. Retrieved from http://www.scielo.org.ar/pdf/rac/v79n1/en_v79n1a10.pdf
- Soto, N. (2017). Tabaquismo y Diabetes. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 33, 222–224.
- Suarez, L. E., & Chavarriaga, M. C. (2014). Prevalencia de diabetes mellitus autoreportada y factores asociados en los adultos de 60-64 años de Medellín y área metropolitana, participantes en la encuesta nacional de demografía y salud y la encuesta de situación nutricional en Colombia del año 2010. *CES Salud Pública*, 5(1), 21–37. <https://doi.org/10.21615/2765>
- Sujatha, R., & Kavitha, S. (2017). Atherogenic indices in stroke patients: A retrospective study. *Iranian Journal of Neurology*, Vol 16, Iss 2, Pp 78-82 (2017) VO - 16, 16(2), 78. Retrieved from <https://login.e.bibl.liu.se/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsdoj&AN=edsdoj.8e04c03ae65c426eaa41c9bf596a34cb&site=eds-live&scope=site>
- Sushith, S., Shetty, J. K., Jeppu, A. K., Bhagavath, P., Shilpa, S. K., Rashmi, M., ... Shetty, S. (2012). Lipid profile and Atherogenic index of plasma (AIP) in diabetic non smokers and smokers in coastal Karnataka. *International Journal of A J Institute of Medical Sciences.*, 1(2), 93–97. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/289538173_Lipid_Profile_and_atherogenic_index_of_plasma_AIP_in_diabetic_nonsmokers_and_smokers_in_costal_karnataka
- The Royal Australian College of General Practitioners. (2016). *General practice management of type 2 diabetes 2016-2018. The Royal Australian College of General Practitioners.*
- Usiña, J., Céspedes, D., & Yunga, J. (2014). Anuario de estadísticas vitales de nacimientos y defunciones-2014. *Instituto Nacional de Estadísticas Y Censos INEC*. Retrieved from http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/Publicaciones/Anuario_Nacimientos_y_Defunciones_2014.pdf
- Vijayaraghavan, K. (2010). Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids in Health and Disease*, 9, 144. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-144>
- Yildiz, A., Seçen, Ö., Yildiz, C., & Çiçekçi, M. (2016). Relationship between breast arterial calcification

and lipid profile, plasma atherogenic index, Castelli's risk index and atherogenic coefficient in premenopausal women. *IJC Metabolic and Endocrine*, 11, 19–22.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcme.2016.05.003>