



**Facultad de Medicina**

**RELACIÓN DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER DE  
TRONCOS SUPRAAÓRTICOS Y LOS ÍNDICES TOBILLO  
BRAZO Y DEDO BRAZO CON LAS COMPLICACIONES  
MACROVASCULARES EN EL PACIENTE CON  
DIABETES TIPO 2 Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

**TESIS DOCTORAL**

**María Martín Fuentes**

**Madrid, 2013**



**Facultad de Medicina**

**RELACIÓN DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER DE  
TRONCOS SUPRAAÓRTICOS Y LOS ÍNDICES TOBILLO  
BRAZO Y DEDO BRAZO CON LAS COMPLICACIONES  
MACROVASCULARES EN EL PACIENTE CON  
DIABETES TIPO 2 Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

**Tesis Doctoral**

**dirigida por los profesores:**

**Dra. D<sup>a</sup>. LUCRECIA HERRANZ DE LA MORENA**

**Dr. D. LUIS FELIPE PALLARDO SÁNCHEZ**

**MARÍA MARTÍN FUENTES**

**Madrid, 2013**

**D<sup>a</sup> LUCRECIA HERRANZ DE LA MORENA**

**Jefa de Sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.**

**Profesora Asociada de la Facultad de Medicina.  
Universidad Autónoma de Madrid.**


**D. LUIS FELIPE PALLARDO SÁNCHEZ**

**Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.**

**Catedrático de Medicina.  
Universidad Autónoma de Madrid.**

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo titulado **“Relación de la ecografía doppler de troncos supraaórticos y los índices tobillo brazo y dedo brazo con las complicaciones macrovasculares en el paciente con diabetes tipo 2 y cardiopatía isquémica”** ha sido realizado por D<sup>a</sup> **MARÍA MARTÍN FUENTES** bajo nuestra dirección y supervisión y reúne la calidad, interés y requisitos legales exigidos para ser defendido en público como Tesis Doctoral, en orden a la consecución del grado de Doctor en Medicina.



Y para que conste se expide el siguiente certificado en Madrid a veintiuno de diciembre de dos mil doce.

A mis padres

Quisiera expresar mi gratitud a todas aquellas personas que de una u otra manera han hecho posible que realizara este trabajo.

Mi gratitud a los directores de este trabajo la Doctora Herranz de la Morena y el Doctor Pallardo Sánchez.

Mi más profundo agradecimiento a la Doctora Lucrecia Herranz de la Morena, por su dedicación infinita. Por su vitalidad, generosidad, entusiasmo y atención en que el trabajo de los demás sea perfecto. Por sus enseñanzas de medicina y de estadística. Por hacer que lo difícil parezca fácil. Por que sin ella este trabajo nunca hubiera sido posible.

Al Doctor Luis Felipe Pallardo Sánchez. Mi más sincero agradecimiento por su cercanía, su plena confianza, y apoyo. Por enseñarme que el trabajo diario, la persistencia y el buen hacer es el camino para conseguir lo que uno se proponga.

Mi gratitud a toda la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital La Paz, por los conocimientos aprendidos en el manejo de la diabetes, por la motivación para seguir aprendiendo, y por inculcarme durante todos estos años la importancia del trabajo en equipo.

Mi agradecimiento a los pacientes que confían su atención a los profesionales de la Unidad de Diabetes del Hospital la Paz, son ellos los que nos permiten crecer como médicos cada día.

Agradecer también al Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital la Paz su colaboración, especialmente a la D.<sup>a</sup> Pilar García Raya por su atención y colaboración desinteresada en la realización de este trabajo.

Expresar mi gratitud a D.<sup>a</sup> Cristina Grande Aragón por su trabajo, por su inestimable colaboración, su disponibilidad absoluta y su amabilidad.

Gracias a mis compañeros residentes de Endocrinología, por todo lo aprendido con y por vosotros, por guiarme y acompañarme en el apasionante mundo de la residencia y en el complicado mundo posterior, gracias por los buenos y malos momentos.

Gracias a todos mis amigos de dentro y fuera del hospital por vuestros ánimos y apoyo durante todos estos años.

Mi eterno agradecimiento por el cariño, apoyo y comprensión a los que siempre están a mi lado, sin ellos no hubiera llegado hasta aquí. Gracias a mi familia.

## **ABREVIATURAS**

ACC: arteria carótida común

ACI: arteria carótida interna

ACVA: accidente cerebrovascular

ADA: American Diabetes Association

AHA: American Heart Association

AIT: accidente isquémico transitorio

CI: cardiopatía isquémica

DM: diabetes mellitus

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EAP: enfermedad arterial periférica

EC: enfermedad coronaria

ECV: enfermedad cerebrovascular

EEII: extremidades inferiores

EV: evento vascular

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

GIMC: grosor de la íntima media carotídea

HTA: hipertensión arterial

HPLC: high performance liquid chromatography

HR: Hazard ratio

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza

IDB: índice dedo brazo

IL-6: interleukina 6

IMC: índice de masa corporal

IR: índice de resistencia

ITB: índice tobillo brazo

NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program.

OR: odds ratio

PA: presión arterial del primer dedo del pie

PCR: proteína C reactiva

SCA: síndrome coronario agudo

TG: triglicéridos

TSA: troncos supraaórticos

WHO: World Health Organization

VI: ventrículo izquierdo

VPS: velocidad pico sistólica

VSG: velocidad de sedimentación globular

VTD: velocidad telediastólica



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Diabetes y riesgo cardiovascular.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Diabetes tipo 2 y enfermedad arterial periférica.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria .....</b>	<b>11</b>
<b>1.4 Diabetes tipo 2 y enfermedad cerebrovascular.....</b>	<b>14</b>
<b>1.5 Métodos para el diagnóstico de la enfermedad arterioesclerótica en         el paciente con diabetes.....</b>	<b>16</b>
<b>1.5.1 Ecografía doppler de troncos supraaórticos.....</b>	<b>16</b>
<b>1.5.2 Índice tobillo brazo. Índice dedo brazo.....</b>	<b>20</b>
<b>1.5.3 Correlación de la afectación en distintos territorios                 vasculares.....</b>	<b>24</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Sujetos.....</b>	<b>27</b>
<b>3.2 Diseño.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3 Métodos.....</b>	<b>29</b>
<b>3.3.1 Características clínicas y antropométricas.....</b>	<b>29</b>
<b>3.3.2 Doppler de extremidades inferiores y medición de índices...30</b>	
<b>3.3.3 Doppler de troncos supraaórticos.....</b>	<b>31</b>
<b>3.3.4 Parámetros bioquímicos.....</b>	<b>33</b>
<b>3.3.5 Método estadístico.....</b>	<b>34</b>

<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
<b>4.1 Características de los pacientes.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2 Correlación entre la ecografía doppler de troncos supraaórticos y los índices tobillo-brazo y dedo-brazo.....</b>	<b>39</b>
<b>4.3 Características clínicas y bioquímicas según los resultados obtenidos en los índices tobillo e índice dedo brazo y en la ecografía doppler de troncos supraaórticos.....</b>	<b>43</b>
<b>4.3.1 Exploración extremidades inferiores.....</b>	<b>43</b>
<b>4.3.1.A) Índice dedo brazo .....</b>	<b>43</b>
<b>4.3.1.B) Índice tobillo brazo.....</b>	<b>45</b>
<b>4.3.2 Exploración de troncos supraaórticos.....</b>	<b>47</b>
<b>4.3.2.A) Velocidad pico sistólica en carótida interna.....</b>	<b>47</b>
<b>4.3.2.B) Grosor íntima media carotídea.....</b>	<b>48</b>
<b>4.4 Relación de las pruebas realizadas (ITB, IDB, ecografía doppler de TSA) y el resto de características clínicas y bioquímicas de los pacientes con la aparición de eventos macrovasculares.....</b>	<b>50</b>
<b>4.4.1 Cualquier evento macrovascular.....</b>	<b>51</b>
<b>4.4.2 Evento cerebrovascular.....</b>	<b>52</b>
<b>4.4.3 Evento extremidades inferiores.....</b>	<b>53</b>
<b>4.4.3.A) Modelo ITB.....</b>	<b>55</b>
<b>4.4.3.B) Modelo IDB.....</b>	<b>56</b>
<b>4.4.3.C) Modelo PA.....</b>	<b>57</b>
<b>4.4.4 Evento coronario.....</b>	<b>58</b>

<b>4.5</b>	<b>Índice tobillo brazo, índice dedo brazo y PA del primer dedo del inicio del seguimiento como predictores de aparición de eventos macrovasculares.....</b>	<b>59</b>
<b>4.5.1</b>	<b>Modelo ITB.....</b>	<b>59</b>
<b>4.5.2</b>	<b>Modelo IDB.....</b>	<b>60</b>
<b>4.5.3</b>	<b>Modelo PA.....</b>	<b>62</b>
<b>4.5.4</b>	<b>Concordancia ITB-IDB .....</b>	<b>63</b>
<b>4.6.</b>	<b>Relación del cambio en la situación arterial periférica valorada con el ITB, IDB y PA del primer dedo con la aparición de eventos durante el seguimiento.....</b>	<b>64</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>67</b>
<b>5.1</b>	<b>Características de la muestra .....</b>	<b>67</b>
<b>5.2</b>	<b>Correlación entre ecografía doppler TSA, ITB e IDB.....</b>	<b>68</b>
<b>5.3</b>	<b>Características del paciente según el valor de ITB e IDB.....</b>	<b>71</b>
<b>5.4</b>	<b>Características del paciente según el GIMC y la VPSCI.....</b>	<b>74</b>
<b>5.5</b>	<b>Relación de eventos macrovasculares con índices y ecografía de TSA y con las características clínicas y bioquímicas de pacientes con diabetes tipo 2.....</b>	<b>77</b>
<b>5.6</b>	<b>Factores predictores de eventos cardiovasculares mayores....</b>	<b>84</b>
<b>5.7</b>	<b>Concordancia entre ITB e IDB.....</b>	<b>88</b>

<b>6. VALIDEZ, APLICABILIDAD Y PROYECCIÓN DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>93</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>95</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>99</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Diabetes y riesgo cardiovascular

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracteriza por una hiperglucemia producida por defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o ambas. La hiperglucemia crónica de la DM se asocia con la disfunción de distintos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y grandes vasos.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye el 90% de todas las diabetes. Aunque con frecuencia se acompaña de obesidad, en realidad es una enfermedad con un fenotipo muy heterogéneo. Tiene una fuerte predisposición genética cuya expresión está condicionada por distintos factores ambientales (actividad física, nutrición, etnia).

Los dos aspectos fisiopatológicos claves de la DM2 son la progresiva resistencia a la insulina por parte de algunos tejidos (músculo, hígado, tejido adiposo) y la también progresiva disfunción de la célula  $\beta$  que conlleva el defecto en la secreción de la insulina.

Distintos aspectos pueden mejorar la resistencia a la insulina como son modificaciones del estilo de vida (alimentación y ejercicio), la pérdida de peso y algunos fármacos. El fallo progresivo de la secreción pancreática de insulina necesita de una actuación precoz con un manejo adecuado de los fármacos (1).

Es una enfermedad crónica y por tanto requiere una atención médica continuada. La mayoría de los pacientes con DM tienen un alto riesgo de presentar un evento cardiovascular en el futuro (2). Por lo tanto el principal objetivo en el seguimiento de estos pacientes es, además de prevenir complicaciones agudas, reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

En la DM existe una afectación de los vasos de pequeño calibre (microangiopatía) principalmente del riñón, ojos y sistema nervioso periférico. Además hay una afectación de los vasos de mediano y gran calibre (macroangiopatía) que es la base para la aparición de las enfermedades cardiovasculares (1). Según el territorio afecto podemos hablar de enfermedad coronaria (EC), enfermedad cerebrovascular (ECV) y la enfermedad arterial periférica (EAP).

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el paciente con diabetes. El 80% de los pacientes con DM morirán por un evento cardiovascular (2). Existe un riesgo de 3 a 5 veces más de muerte por enfermedad coronaria que las personas sin diabetes (3). Un paciente con DM tiene el doble de riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio (IAM) o un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) que la población general (2).

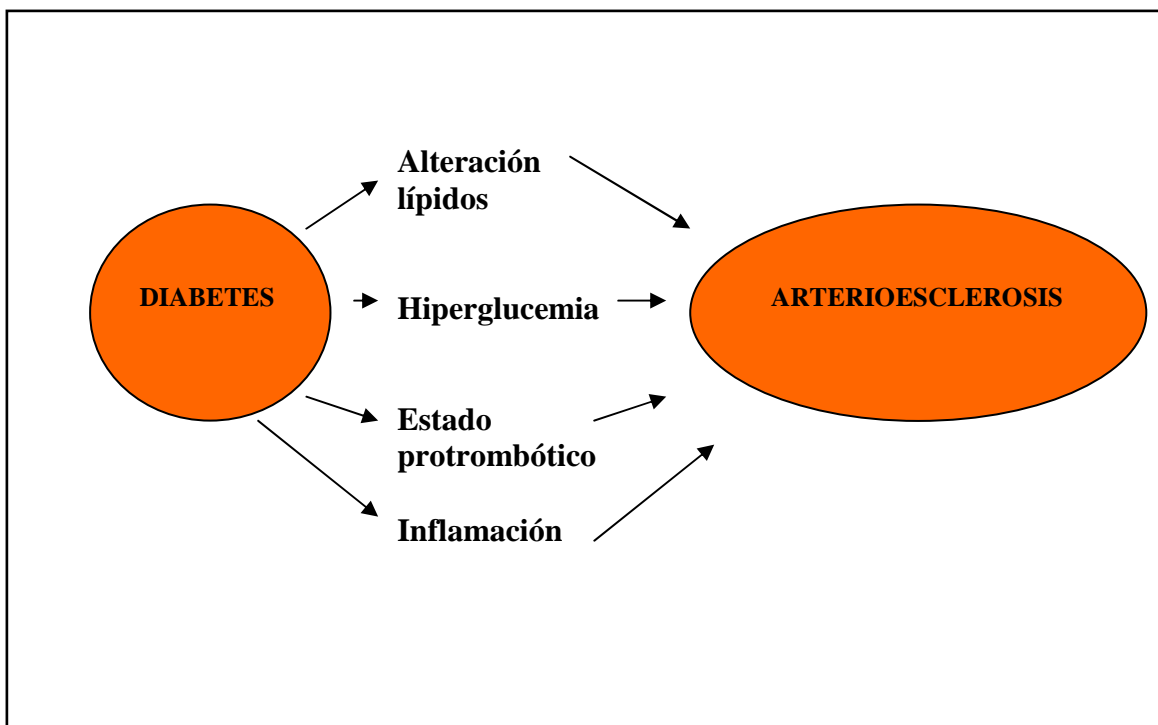
Cuando la diabetes existe en pacientes que ya tienen una enfermedad cardiovascular establecida el riesgo absoluto de presentar un nuevo evento cardiovascular es muy alto. Incluso en ausencia de enfermedad cardiovascular establecida la American Diabetes Association (ADA) y la American Heart Association (AHA) consideran la diabetes como una condición de muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular (4,5). Para simplificar la clasificación del riesgo el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP) recomendó equiparar a los pacientes con DM con los sujetos en prevención secundaria, definiendo la DM como “un equivalente coronario”, es decir que tienen el mismo riesgo de tener un evento coronario que los sujetos no diabéticos que ya han tenido un infarto de miocardio (4,6). Además del riesgo cardiovascular que supone la DM hay que destacar el hecho de que este tipo de pacientes presenta de forma habitual otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados que hacen aún más complejo el manejo del riesgo, como son la hipertensión

arterial (HTA), la obesidad, la dislipemia, las alteraciones de la coagulación y la reactividad vascular (2).

Por lo que es ampliamente reconocido que el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular debe ser enfocado de forma individualizada según las características de cada paciente con diabetes (7,8).

Años de alteración silente en la pared arterial preceden la aparición de eventos cardiovasculares que son el reflejo de una enfermedad arteroesclerótica avanzada (9).

La diabetes es un factor independiente de riesgo de arteriosclerosis (figura1). La disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación son las principales características de la fisiopatología de esta enfermedad. Está demostrado que la arteriosclerosis en el paciente con diabetes explica las complicaciones cardiovasculares que presentan (10).



**FIGURA 1. Influencia de la diabetes en el desarrollo de la arteriosclerosis.**

Aunque el aumento del riesgo cardiovascular en la DM había sido clásicamente atribuido a la hiperglucemia, dislipemia y el estado protrombótico, distintos estudios en individuos con y sin DM han centrado la atención en los mecanismos inflamatorios implicados en la enfermedad cardiovascular (11).

Siendo a partir de la última década cuando ha empezado a estar ampliamente admitido el papel que juega la inflamación en el desarrollo de la enfermedad arteroesclerótica. (12).

Desde un punto de vista fisiopatológico, todas las etapas de desarrollo de la placa aterosclerótica desde el inicio, crecimiento y complicación de la misma, están explicadas como una respuesta inflamatoria a una agresión.

Los principales factores causantes de esa agresión están bien definidos y entre ellos se encuentra la hiperglucemia, a parte de la hipertensión arterial, el tabaco o las lipoproteínas aterógenicas (figura 2).

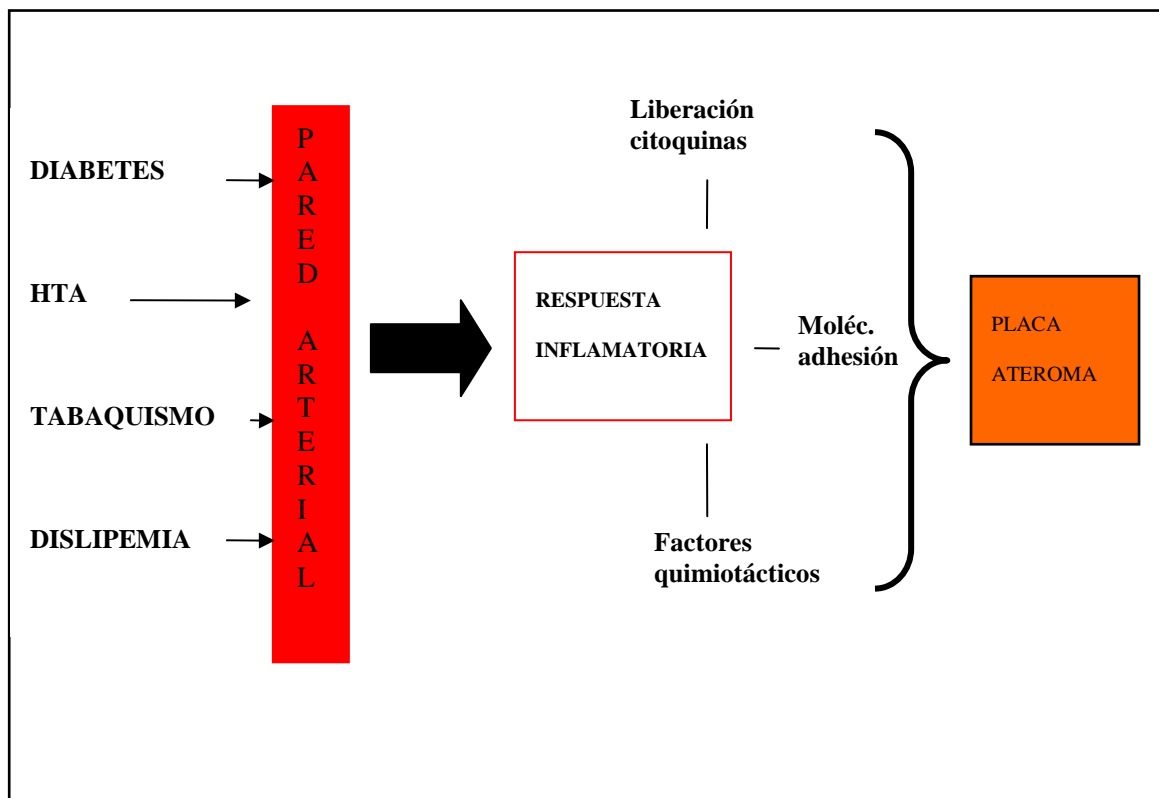


FIGURA 2. Papel de la inflamación en el desarrollo de la placa de ateroma.



Estos factores de riesgo favorecen la liberación al torrente circulatorio de distintas citoquinas pro-inflamatorias, y moléculas de adhesión, que facilitan el atrapamiento de los monocitos por las células endoteliales, y los factores quimiotácticos que favorecen la migración de los monocitos al espacio subintimal. La captación de lipoproteínas inicia la formación de un estrato graso en la pared del vaso. Mientras se mantiene ese daño se seguirá produciendo esta cascada inflamatoria y en consecuencia la lesión aterosclerótica seguirá creciendo (12).

Dado que la arterioesclerosis se ha demostrado como un proceso inflamatorio, son muchos los marcadores inflamatorios plasmáticos que han sido valorados como herramienta para predecir los eventos cardiovasculares en la DM. Así la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR), marcador sistémico de inflamación y mediador en el proceso aterosclerótico se ha correlacionado con el aumento del riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular (10).

El fibrinógeno es también un reactante de fase aguda que participa en la formación inicial de la placa de ateroma y formación del trombo mediante la conversión de fibrinógeno en fibrina mediado por la trombina (13). También se ha estudiado su papel como marcador de riesgo cardiovascular. En un metanálisis (14) se estudió la relación de los niveles de fibrinógeno con la aparición de enfermedad coronaria, ictus y enfermedad arterial periférica. Demostrándose la asociación del fibrinógeno con la aparición de infarto de miocardio e ictus, concluyen que el fibrinógeno puede ser considerado un factor de riesgo cardiovascular mayor.

En el estudio de Aso et al realizado en pacientes con DM2, los pacientes con antecedente de algún evento cardiovascular presentaban niveles significativamente más elevados de fibrinógeno (15). En este estudio otro clásico marcador sistémico de inflamación como

es la Interleukina 6 (IL-6) estaba también más elevado en los pacientes con enfermedad cardiovascular.

El tejido adiposo juega un papel importante en el proceso crónico inflamatorio y en consecuencia en el riesgo de enfermedad cardiovascular. (16)

La adiponectina es una adipocitocina segregada por los adipocitos que regula el metabolismo energético del organismo mediante la estimulación de la oxidación de los ácidos grasos, disminuye los triglicéridos, y aumenta la sensibilidad a la insulina mejorando el metabolismo de la glucosa (17, 18). Se han demostrado niveles bajos de adiponectina en pacientes con obesidad, diabetes mellitus, y enfermedad coronaria. (19,20). Tiene un efecto antiaterogénico y presenta una relación inversa con factores de riesgo cardiovascular clásicos como la presión arterial, el colesterol total y el colesterol-LDL (21). Por todo ello en diversos estudios realizados en pacientes con y sin diabetes se demuestra que los niveles bajos de adiponectina nos reflejan un perfil de riesgo cardiovascular adverso (16, 22, 23). Schulze et al en varios estudios (24,25) quisieron valorar si el papel de la adiponectina en el riesgo cardiovascular se podía generalizar al paciente con DM2. En la diabetes existe un conjunto complejo de anormalidades metabólicas que ya en si mismas aumentan el riesgo cardiovascular (24). La glucemia, los lípidos y los marcadores inflamatorios parece que se asocian de forma independiente a los niveles de adiponectina (25), pero no se sabe cuales serían los mecanismos fisiopatológicos de la asociación de la adiponectina con la enfermedad coronaria en la diabetes (24). En otro estudio (25) realizado en más de 700 pacientes con DM2, Schulze et al concluyen que los niveles de adiponectina se asocian positivamente con los niveles de HDL-colesterol y de forma inversa con los niveles de PCR, fibrinógeno, HbA1c y triglicéridos independientemente del resto de características del paciente.

Desde el punto de vista anatomopatológico las lesiones arterioscleróticas macrovasculares en la DM son iguales a las de un individuo sin diabetes (12). Sin embargo en los pacientes diabéticos las lesiones tienen tendencia a desarrollarse de forma más precoz, más extensa con un desarrollo más acelerado y por lo tanto más grave. Además con predilección por áreas determinadas del árbol vascular.

Por ejemplo en el caso de la enfermedad coronaria suele haber una afectación múltiple, más distal y por tanto de más difícil revascularización. Además el pronóstico del evento agudo es peor con mayor riesgo de reinfarto y muerte, sobretodo en mujeres (26). En el caso de la enfermedad arterial periférica hay una tendencia a la afectación de las arterias tibiales y peroneales (27).

En muchas ocasiones el paciente con diabetes no sobrevive a su primer evento cardiovascular y en el caso de superarlo la tasa de recurrencia de un segundo evento es también mayor que en la población general (2).

Aunque existan dudas en la historia natural del desarrollo de la arterioesclerosis en el paciente con diabetes, se cree que el fundamento y los factores de riesgo implicados en la recurrencia son los mismos que están implicados en el desarrollo del primer evento cardiovascular (28).

Prevenir la recurrencia de un evento cardiovascular en el paciente diabético se ha convertido en un aspecto primordial en este tipo de pacientes, porque condiciona notablemente la calidad de vida del individuo y por el impacto económico enorme que supone para el sistema sanitario.

## **1.2 Diabetes tipo 2 y enfermedad arterial periférica**

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una manifestación de la arterioesclerosis, y se caracteriza por la oclusión progresiva de las arterias de las extremidades inferiores. Es un marcador de enfermedad aterotrombótica en otros territorios vasculares (27).

Aunque son bien conocidas las características de la EAP en la población general, en el paciente con diabetes existen aspectos menos claros en el manejo de la misma por presentar características peculiares.

Datos del Framingham Heart Study (29) revelaron que el 20% de los individuos con EAP sintomática eran diabéticos. Pero estos datos infraestiman la verdadera prevalencia ya que en la mayoría de los casos la EAP es asintomática e incluso hasta en un tercio de los pacientes los síntomas son atípicos (30).

La EAP es el principal factor de riesgo para la amputación en extremidades inferiores, especialmente en el paciente con DM (27).

Además incluso para los pacientes con EAP asintomática es un marcador de enfermedad vascular sistémica que puede afectar tanto a nivel cerebral, coronario, o renal y es un marcador de riesgo de eventos cardiovasculares como puede ser infarto de miocardio, ictus o muerte de causa vascular (27).

La diabetes y el tabaco son los principales factores de riesgo para el desarrollo de EAP. Otros factores que pueden contribuir son la edad, la dislipemia y la hipertensión arterial (31).

En los pacientes con DM el riesgo de EAP aumenta con la edad, la duración de la diabetes y la presencia de neuropatía periférica (27).

La verdadera prevalencia de EAP en la diabetes es difícil de determinar por varios motivos. Por un lado porque la mayoría de los pacientes están asintomáticos, además en muchos casos no refieren la presencia de síntomas en la consulta, a veces tampoco se

realizan las pruebas de despistaje adecuadas para determinar la existencia de EAP. Todo ello unido a que el paciente diabético presenta con frecuencia la alteración de la percepción sensitiva en extremidades inferiores, lleva a que en ocasiones el diagnóstico se haga ya en fases más avanzadas. Por todo esto también el paciente con DM presenta con más probabilidad úlceras isquémicas y gangrena (27).

Se ha intentado saber la prevalencia de EAP teniendo en cuenta las tasas de amputación, pero los cuidados médicos y las indicaciones de cirugía vs revascularización pueden variar bastante de unos centros a otros (27), limitando la validez de los datos. Además la determinación de la prevalencia de EAP también esta condicionada por el método que se utilice para diagnosticarla.

Son comúnmente utilizadas la ausencia de pulsos a la palpación y la presencia de claudicación, pero estos dos aspectos, pueden estar condicionados por la alteración de la sensibilidad en el paciente con diabetes (32).

Un diagnóstico más fiable nos lo da el índice tobillo brazo (ITB), que consiste en la relación entre la presión arterial maleolar y la presión arterial en el brazo. Aunque éste también presenta algunas limitaciones, entre un 5-10% de los pacientes con DM tienen calcificaciones en la capa media arterial, llamadas calcificaciones de Mönckeberg, que alteran la compresibilidad de las arterias y por tanto se eleva falsamente el valor final del índice, además también puede dar un valor falsamente negativo en pacientes sintomáticos con estenosis aortoiliacas. Es aquí donde surge como alternativa el índice dedo brazo (IDB) (27,33).

El IDB consiste en la relación entre la presión arterial en las arterias digitales del primer dedo del pie y la presión arterial en el brazo. Aunque no muy difundido en la población general, es una prueba muy útil en el paciente diabético demostrando su utilidad como

prueba diagnóstica de enfermedad arterial periférica así como de predictor de complicaciones (34-36).

Utilizando el ITB como método diagnóstico se encontró una prevalencia de EAP en pacientes con DM mayores de 40 años del 20% (37) y en otro estudio en pacientes mayores de 50 años la prevalencia llegaba hasta el 29% (38).

El impacto de la EAP no sólo está en la propia enfermedad sino que nos refleja una situación de arterioesclerosis generalizada que implica un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Alrededor de 25% de los pacientes con EAP presentan progresión de los síntomas a los 5 años, llegando a la amputación hasta un 4%. Y aunque la mayoría se mantienen estables en cuanto a la sintomatología en extremidades inferiores (EEII), en 5 años hasta el 20% presentan un evento cardiovascular no fatal (ictus, infarto de miocardio) y una tasa de mortalidad de 30% (39).

La importancia del diagnóstico de la EAP en el paciente con diabetes se basa en dos aspectos, por un lado el tratar precozmente la propia EAP para evitar las complicaciones tan frecuentes en este tipo de paciente, y por otro identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor.

La DM afecta prácticamente por igual a todo el territorio vascular, pero la influencia de la misma en el desarrollo aterotrombótico en la vasculatura periférica, es único (27).

El estado metabólico anormal que acompaña la DM provoca cambios en la estructura y función de la pared arterial. Incluso puede que el inicio de estos cambios se produzca antes del propio diagnóstico de la diabetes.

Aunque no se conozca específicamente en profundidad el desarrollo de la EAP en el paciente con diabetes, se asume que el desarrollo de la enfermedad arteroesclerótica en

EEII es similar al que ocurre en otras localizaciones, como son a nivel carotídeo y coronario (27).

La inflamación esta bien establecida como un marcador de riesgo y factor de riesgo de enfermedad aterotrombótica también en el caso de la EAP (40). Encontrando que niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad se asocia con el desarrollo de EAP (41).

En la EAP del paciente con DM se afecta principalmente la región por debajo de la rodilla incluyendo sobretodo el territorio poplíteo, tibial y peroneal. Mientras que otros factores de riesgo (tabaco, hipertensión arterial) favorecen la aparición de la aterosclerosis más proximal, a nivel aorto-ilio-femoral (27).

### **1.3 Diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria**

Desde el estudio Framingham (42) se ha demostrado que la DM confiere un aumento del riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad de origen cardiaco.

Algunas peculiaridades de esta asociación son que el riesgo relativo de enfermedad coronaria y evento coronario fatal es mayor en la mujer con diabetes que en el hombre con diabetes, tanto los factores de riesgo clásicos como los factores de riesgo asociados a la diabetes contribuyen al riesgo total de enfermedad coronaria (26) y según algunos estudios la insulino terapia también podría asociarse a un peor pronostico cardiovascular (43,44).

En la población general de mediana edad los varones tienen de 2 a 5 veces más riesgo de cardiopatía isquémica (CIs) que las mujeres (45). La razón por la que las mujeres con diabetes tienen un riesgo relativo mayor de CIs que los varones con diabetes no se conoce.

El estudio Framingham fue el primero que indicó que las mujeres con diabetes pierden su protección sobre la cardiopatía isquémica respecto a los varones con diabetes (42). En varios estudios en los que se comparaba la magnitud del riesgo de cardiopatía isquémica con historia de DM o con historia previa de cardiopatía isquémica sin DM, se observó que las tasas de mortalidad coronaria son similares en las mujeres y varones con diabetes, mientras que la mortalidad es mayor en varones sin diabetes. El efecto relativo de la diabetes por lo tanto es mayor en las mujeres, mientras que el efecto relativo de historia previa de cardiopatía isquémica fue más importante en los varones. El aumento del riesgo de cardiopatía isquémica en los diabéticos se justificó por la coexistencia de otros factores de riesgo en estos pacientes como la obesidad, HTA, dislipemia o el tabaco (46,47).

Por otro lado el peor pronóstico cardiovascular unido al tratamiento con insulina se ha asociado a la existencia de una situación de la enfermedad más avanzada (48).

El World Health Organization (WHO) multinational study encontró que en los pacientes con diabetes tipo 2, la proteinuria y la retinopatía eran predictores independientes de mortalidad y de infarto agudo de miocardio fatal y no fatal (29).

La primera causa de muerte en el paciente con diabetes en Europa es la enfermedad coronaria. Se ha demostrado que existe un riesgo de 2 a 3 veces mayor que en las personas sin DM (46). Además el estudio Interheart demostró el aumento del riesgo de infarto de miocardio por dos independientemente del grupo étnico (50).

No sólo existe una relación entre la cardiopatía isquémica y la diabetes como entidad, sino que la hiperglucemia per sé en el momento del síndrome coronario agudo es un marcador de cual será la evolución en el medio corto plazo (51).



En el estudio DIGAMI (51) en el grupo de intervención intensiva sobre la hiperglucemia hospitalaria se observó una disminución de la mortalidad en términos absolutos del 11%. Y este efecto positivo se mantuvo más de 3 años con una disminución relativa de la mortalidad de alrededor de un 30%.

Sin embargo si comparamos la evolución del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes con y sin DM, éstos últimos tienen una evolución claramente más desfavorable.

Los pacientes con DM que ingresan por un SCA tienen mayor mortalidad intrahospitalaria que los no diabéticos según el estudio GRACE (52). La DM se asocia a una mayor mortalidad a largo plazo y es la causa principal del 15-30% de las muertes en el primer año y de alrededor del 40% a los 5 años. El riesgo relativo atribuible a la DM ajustado por distintas variables clínicas y demográficas va desde un 1,5 a un 5,4 y es mayor en las mujeres que en los varones (46).

Además los pacientes con DM de reciente diagnóstico tienen las mismas tasas de reinfarto y mortalidad que los que tienen una diabetes previamente diagnosticada.

Las complicaciones más frecuentes tras el SCA, que a su vez son también las que se presentan con más frecuencia en el diabético, son la isquemia miocárdica recurrente, la disfunción ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca severa, la inestabilidad eléctrica y la muerte (46).

La cardiopatía isquémica en la diabetes se caracteriza, a parte de por una presentación clínica atípica asociada a la neuropatía diabética, por una afectación más extensa y difusa de los vasos coronarios y por otras alteraciones que condicionan el tratamiento y el pronóstico, como son la existencia de una respuesta vasodilatadora disminuida, una actividad fibrinolítica reducida, la agregación plaquetaria aumentada, e incluso la existencia de miocardiopatía diabética (46).

## **1.4 Diabetes tipo 2 y enfermedad cerebrovascular.**

La enfermedad cerebrovascular es un grave problema de salud pública. En España es la primera causa de muerte por entidades específicas en las mujeres y la tercera en los varones. Además es la principal causa de incapacidad, hasta un 90% de los pacientes tiene secuelas (53).

El paciente con DM tiene el doble de riesgo de presentar un accidente cerebrovascular agudo que la población general, la diabetes es un factor de riesgo independiente de ACVA isquémico bien reconocido (54). Por subtipos, son mayoritariamente de origen aterotrombótico, alrededor de un 30% lacunares, y entorno a un 18% de origen cardioembólico (55).

El riesgo de ictus atribuible a la diabetes es de un 18% en varones y un 22% en las mujeres. Ese mayor riesgo se ha relacionado a los cambios en los vasos cerebrales asociados a la DM (56). En estudios realizados en autopsias de pacientes con DM con ACVA, se encontraron alteraciones de los pequeños vasos cerebrales con una frecuencia 2,5 veces mayor que en los pacientes sin DM (54).

El 20% de los pacientes que tienen un infarto cerebral tienen el antecedente de DM (53).

En series de infarto lacunar la prevalencia de pacientes con DM varía desde un 11 a un 29% (54).

Alrededor del 85% de los pacientes con DM que tienen un ictus, presentan complicaciones intrahospitalarias, las más frecuentes son la insuficiencia cardiaca, y las infecciones intercurrentes (neumonía, infección urinaria). En cuanto a complicaciones neurológicas lo más habitual es la progresión del infarto inicial o reinfarto, edema cerebral y crisis convulsivas (53).

El antecedente de DM en el paciente con ictus se relaciona con una mayor mortalidad, y una peor evolución con peor estado funcional al alta (56).

La diabetes y la HTA se han demostrado factores independientes relacionados con la recurrencia de infartos lacunares, en pacientes que ya han tenido un infarto lacunar. Además se observaron alteraciones cognitivas en el 16% de los pacientes con un primer infarto lacunar, y hasta un 40% en los que habían presentado múltiples recurrencias de infarto lacunar (54).

En el estudio de Jorgensen H. et al (56) la mortalidad de los pacientes con DM que habían tenido un ictus fue de un 24% mientras que en los no diabéticos fue del 17%. La DM incrementó el riesgo relativo de muerte un 1.8.

No se sabe con certeza cuales son los factores que se asocian a este peor pronóstico. Por un lado el propio antecedente de DM condicionaría una mayor gravedad al ingreso, que se relaciona con una peor tolerancia del tejido cerebral del paciente con diabetes a la isquemia, siendo frecuente que coexistan lesiones isquémicas silentes o leucoencefalopatía vascular (53). La hiperglucemia per sé en el momento del diagnóstico del ictus se relaciona con peor pronóstico, en ambos sexos. Los mecanismos implicados en el daño cerebral que produce la hiperglucemia son la liberación de radicales libres y ácido láctico, la disfunción en la actividad mitocondrial, el aumento del edema perilesional, la alteración microvascular de la barrera hematoencefalica, con extravasación eritrocitaria y la consiguiente transformación hemorrágica (54).

También el paciente con ictus con antecedente de DM presenta con mayor frecuencia fibrilación auricular. Se ha visto que la insuficiencia cardiaca congestiva y la fibrilación auricular son un factor agravante destacado en esta población, y puede ser causante del aumento de riesgo de ictus, así como de que presenten una mayor extensión de la lesión cerebral (54). Además las mujeres con DM constituyen un subgrupo con alto riesgo de evolución fatal del infarto cerebral (55). Sin embargo en múltiples estudios no se han encontrado diferencias que justifiquen la peor evolución en la DM (56,57).

## **1.5 Métodos para el diagnóstico de la enfermedad arteroesclerótica en el paciente con diabetes**

La arterioesclerosis es un proceso sistémico que puede afectar a gran parte del territorio arterial. Pasterkamp et al (58) analizaron en un estudio postmortem la relación de la afectación del árbol vascular y vieron como la extensión de la arterioesclerosis en la carótida común era 5 veces mayor que en las coronarias, que la diferencia entre carótida común y territorio femoral se multiplicaba por 3, y finalmente que la afectación en las arterias coronarias solo era 1,5 veces mayor que el territorio femoral.

Para valorar la afectación arterial por la enfermedad arteroesclerótica tenemos distintas pruebas que nos servirán para el diagnóstico, la indicación de tratamiento y que además tienen un valor pronóstico importante.

### **1.5.1 Ecografía doppler de troncos supraaórticos.**

La ecografía doppler de troncos supraaórticos (TSA) es un estudio rápido y fiable del estado de las arterias carótidas (común, interna, externa) y de las arterias vertebrales en su porción extracraneal. Es una prueba no invasiva y reproducible, su uso está generalizado y se ha convertido en la prueba ideal para el despistaje de grandes poblaciones (59).

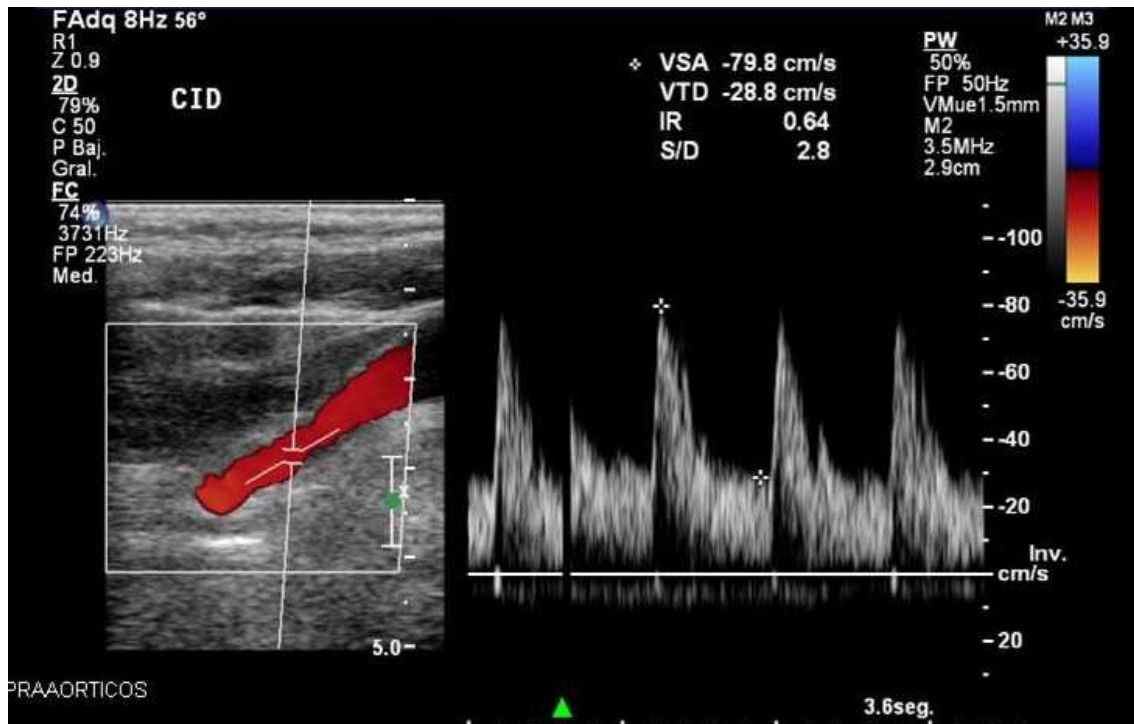
Las placas de ateroma pueden encontrarse en cualquier localización pero es característico la afectación del bulbo carotídeo que provoca la alteración del flujo laminar, provocando turbulencias que a lo largo del tiempo van a ir dañando el endotelio vascular (59).

La ecografía en modo B nos da una imagen bidimensional que nos permite saber el tamaño de la placa de ateroma, grado de calcificación e irregularidades en su superficie (figura 3).



**FIGURA 3. Placas de ateroma en la carótida común izquierda.**

Por otro lado también podemos cuantificar el grado de estenosis en función de las velocidades del flujo sanguíneo (59). El parámetro fundamental que se mide es la velocidad pico sistólica (figura 4) que se mide tanto en carótida interna (CI) como en carótida común (CC) (9). De forma generalizada para valorar el grado de estenosis a nivel carotídeo se clasifica a los pacientes según la velocidad pico en la sístole (VPS) en la carótida interna, y secundariamente también se utiliza el índice que relaciona la VPS en CI y CC (60). Una mayor velocidad nos está indicando una mayor dificultad para el paso del flujo sanguíneo provocado por una disminución de la luz del vaso.



**FIGURA 4. Velocidad pico sistólica en carótida interna derecha.**

La prevalencia de estenosis carotídea extracraneal aumenta progresivamente con la edad siendo de alrededor de un 40% en los mayores de 50 años (61). En los pacientes con DM la incidencia de alteraciones hemodinámicas a nivel carotídeo es todavía más alta sobretodo si además son pacientes que ya tienen afectación aterosclerótica en otras localizaciones, por ejemplo claudicación intermitente (62).

Además los diabéticos con estenosis a nivel de carótida extracraneal tienen hasta 4 veces más probabilidad de tener estenosis intracraneales (62). Sin embargo se cree que la diabetes tiene menos influencia en el desarrollo de arterioesclerosis a nivel extracraneal de las arterias vertebrales (63).

Todo ello justifica la necesidad de realizar un estudio ecográfico de TSA en los pacientes con diabetes sobretodo si presentan otros datos de microangiopatía.

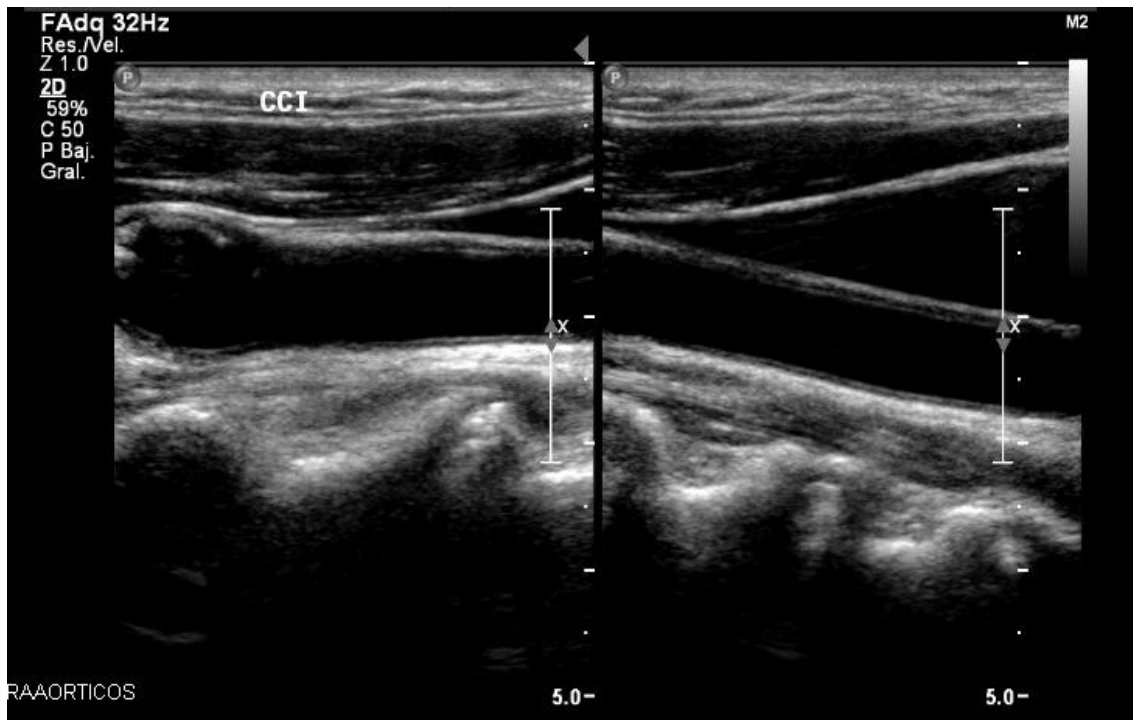
Las lesiones estenóticas en carótida interna mayores del 70% indican una alta probabilidad de padecer un ictus. El estudio NASCET (64) demostró el beneficio de la revascularización en aquellos pacientes con estenosis mayores del 70%, sintomáticas,

sobretudo en ausencia de otras patologías cerebrales. Los pacientes con estenosis entre 50-69% se benefician en mucha menor medida por lo que su indicación de revascularización es controvertida, y en estenosis menores del 50% no está indicada.

En el estudio ACAS (65) la intervención en pacientes con estenosis mayores del 60% asintomáticas redujo la incidencia de ictus sólo de un 2% a un 1% anual, fue necesario tratar a 20 pacientes para evitar un ictus en 5 años. Dada la rentabilidad tan baja sigue siendo muy controvertido tratar a pacientes asintomáticos.

Independientemente de la existencia de placas de ateroma y la estenosis carotídea, los pacientes con DM presentan con frecuencia engrosamiento de la íntima media carotídea. Es la distancia entre la interfase lumen-íntima y media-adventicia, distinguiéndose como 2 líneas paralelas hiperecogénicas, en el corte longitudinal de la carótida, en la ecografía en modo B (figura 5). Por lo tanto es también un método no invasivo y reproducible (59). Se puede medir de forma manual, o también en algunos casos el ecógrafo lo puede medir de forma automática.

En individuos sanos el grosor de la íntima media carotídea (GIMC) puede ser alrededor de 0,6 mm, y se considera anormal por encima de 1,20 mm, aunque este punto de corte disminuye en personas más jóvenes. Se sabe que es dependiente de la edad, con un crecimiento de 0,005-0,010 mm/año (66,67).



**FIGURA 5. Engrosamiento de la íntima media carotídea en carótida común izquierda.**

El parámetro utilizado en la ecografía doppler de TSA sobre el que más estudios se han realizado es el GIMC.

El GIMC es un marcador de arteroesclerosis generalizada aceptado globalmente. Se correlaciona con la cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica e HTA (9, 68-76)

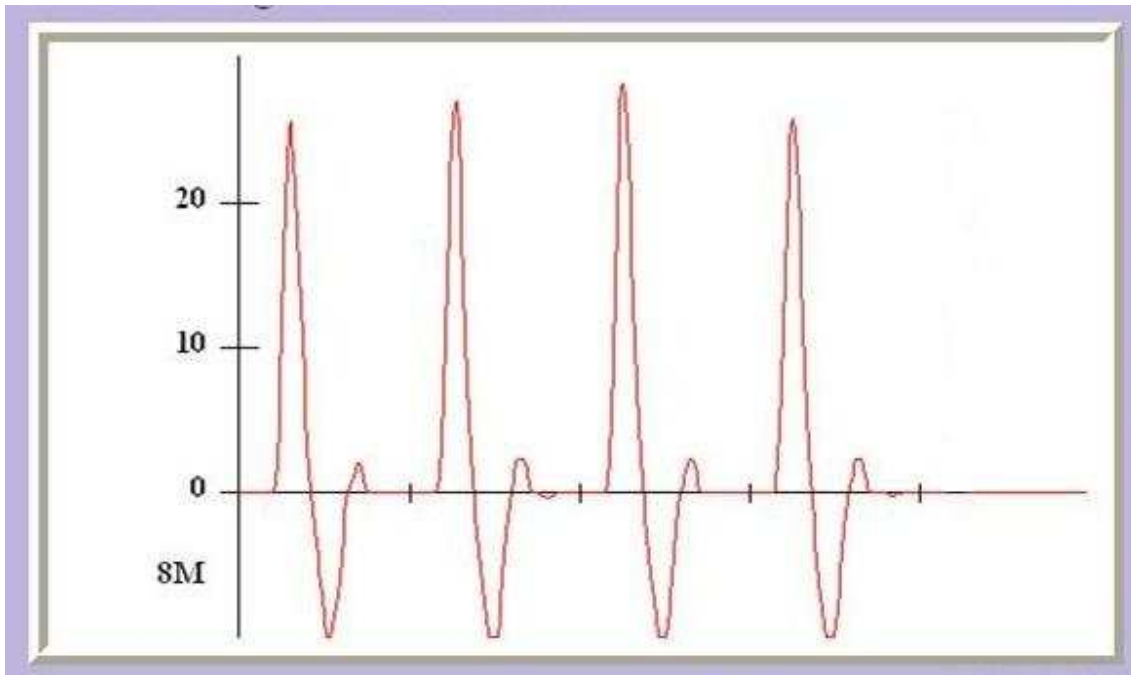
Además se ha utilizado en muchos estudios para valorar la eficacia sobre la enfermedad aterosclerótica de distintos fármacos (77- 81).

### **1.5.2 Índice tobillo brazo. Índice dedo brazo.**

El índice tobillo brazo (ITB) o índice de Yao es la relación entre la presión arterial a nivel maleolar y la presión arterial en la arteria braquial.

Es un método no invasivo, sencillo y reproducible para valorar la situación arterial a nivel periférico. Para su determinación es necesario tener un doppler con una frecuencia de emisión de 5 a 10 Mhz y un manguito para la toma manual de la presión arterial (33).





**FIGURA 6. Medición de flujo arterial en arteria tibial posterior. Onda trifásica normal.**

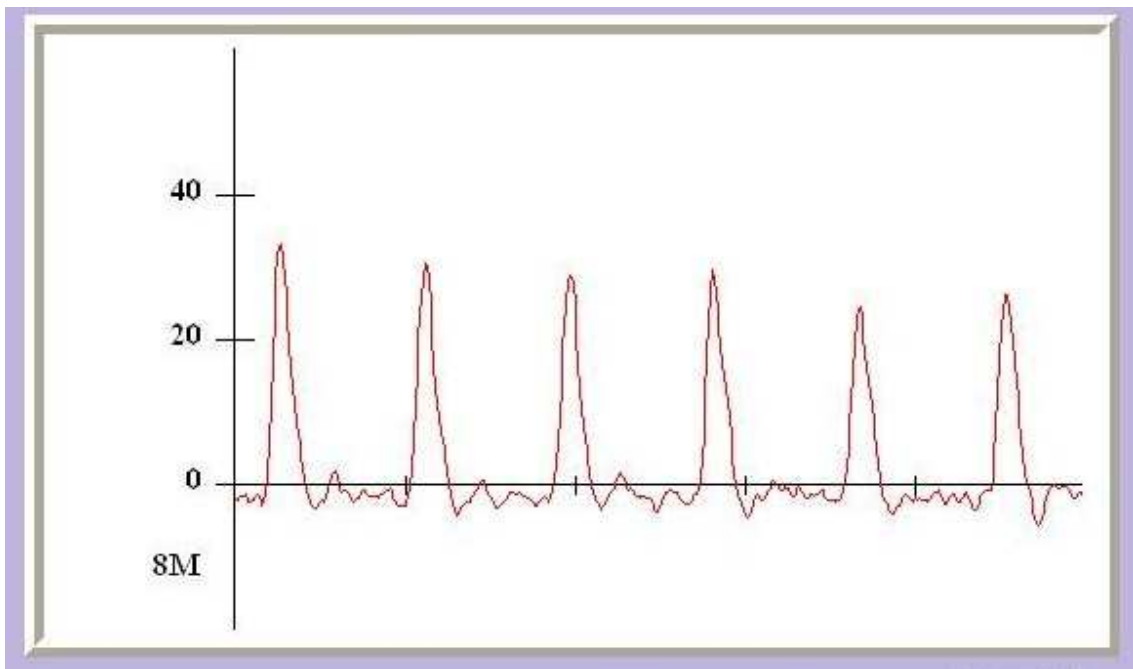
En las personas sin enfermedad arterial periférica, hay un aumento de la presión arterial a mayor distancia del corazón, resultando una presión sistólica mayor en el tobillo que en el brazo, por lo que en personas sin arterioesclerosis el ITB suele ser mayor de 1. Un ITB < 0,9 es altamente sensible y específico de un enfermedad arterial periférica diagnosticada angiográficamente (82).

Por lo tanto con el ITB valoramos la enfermedad arterial periférica, según la clasificación de la ADA (27), se considera normal a partir de 0,90 y se considera enfermedad arterial severa por debajo de 0,50. Un ITB mayor de 1,3 sugiere la presencia de calcificaciones, algo relativamente frecuente en el paciente con diabetes con lo que en estos casos pierde su valor diagnóstico.

En la práctica general, la prevalencia de un ITB menor de 0,9 es de hasta un 20-30% en las personas de edad avanzada, en pacientes con diabetes o en fumadores (82). Ya en las primeras publicaciones se planteaba el ITB como un método sencillo y fiable para valorar estenosis arteriales mayores del 50% en las extremidades inferiores (EEII) (83).

Según Guo et al (84) el ITB  $< 0,9$  nos permite diagnosticar arteriopatía periférica en pacientes asintomáticos con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99%.

Además de la medición del ITB, el doppler nos proporciona un registro gráfico de la frecuencia que genera el flujo arterial (figura 6), así un flujo continuo (figura 7) nos indica disfunción autonómica por la apertura de las comunicaciones arteriovenosas (33).



**FIGURA 7. Flujo arterial continuo en paciente con neuropatía autonómica. Medición en arteria tibial posterior.**

En los casos en los que el ITB nos da resultados falsamente negativos por la reducida compresibilidad de las arterias a nivel maleolar, se puede recurrir al índice dedo brazo (IDB), que consiste en la relación entre la presión arterial en la arterias digitales del primer dedo del pie y la arteria braquial. Para ello tan sólo se necesita un manguito de tamaño reducido (2,4 cm de ancho por 10 cm de largo). Valores mayores de 0,6 se consideran normales y una presión arterial en el primer dedo menor de 30 mmHg indica isquemia crítica (33).

La ADA recomienda la realización del ITB a todos los pacientes con síntomas de enfermedad arterial periférica, pero dada la alta prevalencia de EAP asintomática en la DM sugiere la realización del ITB a todos los pacientes con DM mayores de 50 años, y a los menores de 50 años si presentan otros factores de riesgo (tabaquismo, HTA, dislipemia, duración de la DM de más de 10 años). Además de su posible utilidad, no se hace referencia al IDB (5).

En la población general los pacientes con ITB patológico son de mayor edad, además se asocia a la HTA, DM y tabaquismo (85).

Además de la indudable utilidad como procedimiento diagnóstico de enfermedad arterial periférica, el ITB ha demostrado su valor pronóstico.

Muchos estudios han demostrado el valor del ITB como predictor de mortalidad en poblaciones que incluían pacientes con y sin antecedentes de enfermedad vascular (86-92).

Un ITB patológico predice el aumento del riesgo de infarto de miocardio fatal (90), y el aumento del riesgo de mortalidad de origen cardiovascular en general (86, 91, 92)

Demostrada claramente la utilidad del ITB en la población general, algún estudio ha querido valorar si esa relevancia se podía extrapolar al paciente con DM (93), confirmándose que el ITB no pierde su valor predictor de riesgo cardiovascular y mortalidad en la diabetes.

El peso del IDB en la literatura en general es mucho menor que el del ITB. La mayoría de los estudios en los que se le hace referencia son en población con DM (94-96).

Tradicionalmente se ha considerado que la utilidad del IDB queda reducida a su papel como método diagnóstico de enfermedad arterial periférica en los pacientes con DM, ya que estos presentan una mayor rigidez de los vasos arteriales de la pierna y el ITB pierde eficacia (33). Sin embargo son ya algunos los estudios que comparan la utilidad

de ambas pruebas (15, 34, 96, 97, 98) y también valoran la importancia del IDB no sólo por su valor diagnóstico sino también en el paciente con DM, como predictor de complicaciones vasculares (35,36).

### **1.5.3 Correlación de la afectación en distintos territorios vasculares.**

Sabemos que la enfermedad arteriosclerótica es un proceso generalizado y dinámico que no afecta por igual a todos los territorios arteriales (58).

Múltiples estudios han querido valorar si la afectación en un territorio vascular se correlaciona con la afectación en otros, en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y sin antecedentes. (76, 82, 99, 100,101)

Se ha comparado por separado la enfermedad arterial periférica con la enfermedad oclusiva carotídea (99-101), la afectación coronaria con la afectación carotídea (76, 102, 103), y también en conjunto la relación de la enfermedad coronaria, carotídea y vascular periférica (68, 72, 82,104).

Sin embargo, en muy pocos estudios se ha estudiado la correlación de la afectación en distintos territorios vasculares en población exclusivamente diabética (101).

Los métodos que se utilizan clásicamente en la literatura para valorar la afectación arterial y correlacionarla entre los distintos territorios son el grosor de la íntima media en el caso de la arteria carótida y el ITB en la enfermedad arterial periférica (68, 72, 76, 100). Apenas hay trabajos (99) que utilicen la velocidad del flujo en las arterias carótidas y el índice dedo brazo para correlacionar la enfermedad arteriosclerótica en distintos territorios.

## **2. OBJETIVOS**

El paciente con diabetes tipo 2 y cardiopatía isquémica establecida es un paciente de alto riesgo cardiovascular. Es importante identificar las pruebas diagnósticas que mejor van a reflejar el estado de las arterias en este tipo de paciente así como identificar otras características clínicas, bioquímicas o demográficas que puedan relacionarse con la aparición de complicaciones. La medición del ITB e IDB y la ecografía doppler de troncos supraaórticos, nos permiten tener una visión global de la enfermedad arterioesclerótica, pudiendo correlacionar la afectación entre distintos territorios arteriales entre sí y también con otras características del paciente. Por ello los objetivos de este estudio son:

- 1.** Analizar la relación entre el índice tobillo brazo e índice dedo brazo y los parámetros obtenidos en la ecografía doppler de troncos supraaórticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y antecedente de cardiopatía isquémica.
- 2.** Valorar la asociación de las características clínicas, control glucémico y marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular con los hallazgos de la ecografía doppler de troncos supraaórticos y con el índice tobillo brazo y dedo brazo.
- 3.** Analizar la relación de los antecedentes de evento macrovascular con la ecografía doppler de troncos supraaórticos, los índices tobillo brazo y dedo brazo, y las distintas características clínicas y bioquímicas.

**4.** Valorar la utilidad del índice tobillo brazo, índice dedo brazo y presión arterial del primer dedo como predictores de aparición de eventos macrovasculares.

**5.** Evaluar la concordancia de la medición del índice tobillo brazo y el índice dedo brazo en el paciente con diabetes mellitus tipo 2.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1 Sujetos**

Evaluamos a 81 pacientes (la edad media de los pacientes es 65,2 ( $\pm$  9,1) años, el 74,1% son varones) seguidos en la consulta monográfica de enfermedad coronaria y diabetes de la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital la Paz desde el año 2003 hasta el 2011.

Los criterios de inclusión en el estudio son:

- presencia de diabetes mellitus tipo 2.
- presencia de cardiopatía isquémica, siendo el evento cardiaco siempre posterior al diagnóstico de diabetes.

### **3.2 Diseño**

Realizamos un estudio de cohortes transversal y retrospectivo (figura 8). El tiempo medio de seguimiento ha sido 50,7 ( $\pm$  26,7) meses.

Los pacientes acudieron por primera vez a consulta en el periodo 2003 - 2011.

En la primera visita se recogieron de cada paciente distintas características clínicas y bioquímicas relacionadas con su diabetes y con el síndrome coronario agudo (SCA) que habían presentado. Recogemos si se trató de SCA con o sin elevación del ST, los hallazgos del cateterismo (afectación monovaso o multivaso), la necesidad de colocación de stents y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) conservada. Se evaluó la existencia de enfermedad arterial periférica (EAP) mediante la realización del índice tobillo brazo (ITB), índice dedo brazo (IDB) y presión arterial en el primer dedo del pie (PA).

Cada 3-6 meses los pacientes han estado acudiendo a revisión.

En 2011 se realiza a cada uno de ellos, tres pruebas, en un intervalo aproximado de 6 meses: nueva evaluación de la EAP midiendo ITB, IDB y PA, ecografía doppler de troncos supraaórticos (TSA), y analítica de sangre y orina en la que se valora perfil lipídico (colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos), control glucémico con HbA1c, marcadores de inflamación (proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular (VSG) ), adiponectina y existencia de microalbuminuria.

Se recoge la aparición de eventos vasculares mayores ya sean cardiaco, cerebral o en extremidades inferiores en la historia previa y durante los años de seguimiento en consulta.

Las variables evento vascular (EV) se definen del siguiente modo:

Evento cerebrovascular, paciente que antes de llegar a nuestras consultas o durante el seguimiento en las mismas ha tenido un accidente cerebrovascular agudo (ACVA), ya sea accidente isquémico transitorio, ictus isquémico o hemorrágico.

Evento coronario, paciente que durante el seguimiento en nuestras consultas ha tenido un angor o un infarto agudo de miocardio, por afectación de nuevo vaso o por reestenosis de stent previo. Todos los pacientes presentan en la historia previa un evento coronario (es criterio de inclusión).

Evento extremidades inferiores (EEII), paciente que antes de llegar a nuestras consultas o durante el seguimiento en las mismas presenta el diagnóstico de enfermedad arterial periférica, ha tenido úlceras, ha sido sometidos a procedimientos invasivos (tipo by pass o stent) o a cirugía de amputación.



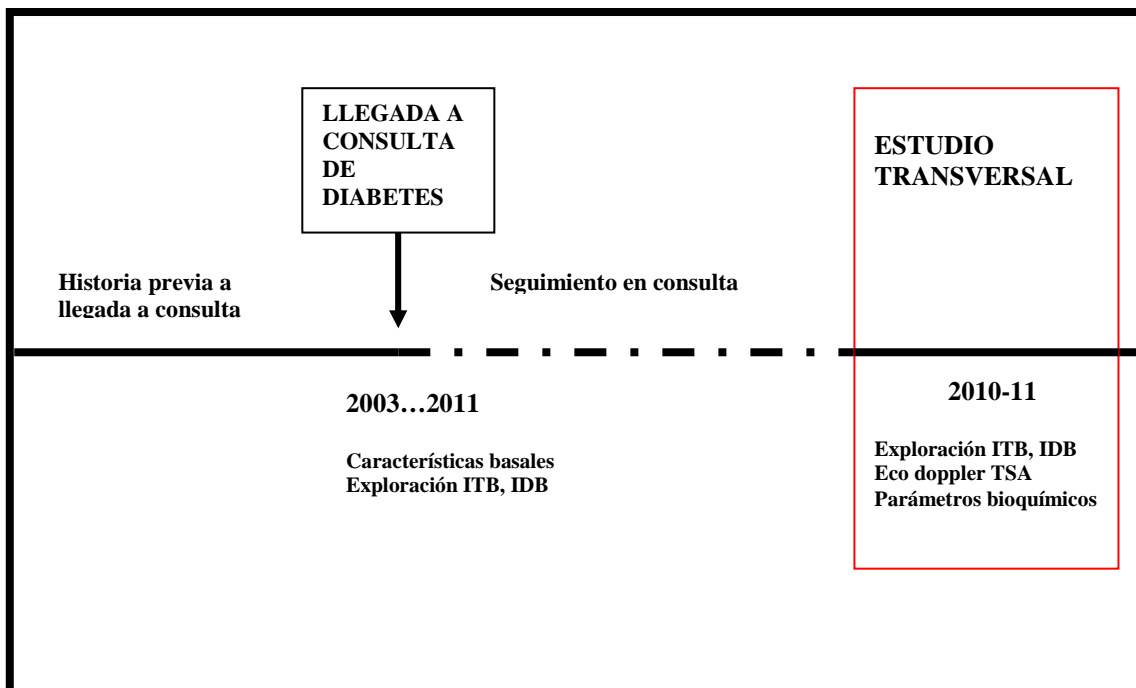


FIGURA 8. Cronología del estudio.

### 3.3 Métodos

#### 3.3.1. Características clínicas y antropométricas

Los datos iniciales registrados son: la existencia de retinopatía diabética, nefropatía, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, antecedente de enfermedad vascular cerebral, tabaquismo, la antiagregación, la anticoagulación, la presencia de neuropatía clínica, la sensibilidad vibratoria y epicrítica del pie, alteraciones biomecánicas y los valores de cintura y cadera.

La retinopatía diabética es evaluada por fondo de ojo y se considera nefropatía la existencia de microalbuminuria en orina de 8 horas  $> 20\mu\text{g}/\text{min}$ . La existencia de hipertensión arterial y dislipemia, definidas como una presión arterial  $\geq 140/90$  y colesterol  $\geq 200$  mg/dl y/o la toma de medicación antihipertensiva o hipolipemiente respectivamente.

Consideramos fumadores a todos aquellos pacientes que fuman en ese momento o han fumado, independientemente del momento en el que lo dejaron.

Definimos la polineuropatía clínica según la Escala de Boulton cuando la puntuación es mayor o igual a 5. La sensibilidad vibratoria es valorada con un diapasón graduado de 128 Mhz en el dorso del primer dedo cada pie y la sensibilidad epicrítica con el monofilamento de 10 gramos en 5 puntos de la planta de cada pie. Consideramos insensibilidad una sensibilidad vibratoria menor a 4 o la percepción de menos de 4 de los 5 puntos explorados con el monofilamento (105).

Valoramos la existencia de alteraciones biomecánicas en pies, donde se incluyen deformidades de la estructura anatómica, alteraciones en el apoyo o en la marcha y la movilidad articular.

El perímetro de cintura se midió utilizando una cinta métrica no elástica entre el reborde costal y la cresta iliaca, la medición de cadera se realiza a nivel de los trocánteres mayores. Con ambos valores se realiza el índice cintura-cadera.

Calculamos el índice de masa corporal (IMC) con el peso y la talla anotados en la primera revisión.

### **3.3.2 Doppler de extremidades inferiores y medición de índices.**

Se valora la presencia de enfermedad arterial periférica, midiendo el índice tobillo brazo (ITB), índice dedo brazo (IDB), y presión arterial (PA) del primer dedo del pie. Para la medición de las presiones arteriales utilizamos un doppler con una frecuencia de emisión de 8Mhz, un manguito para la toma manual de la presión arterial y un manguito de tamaño reducido (2,4 cm de ancho por 10 cm de largo) para el primer dedo del pie. Medimos la presión arterial en la arteria braquial, arteria pedia dorsal, tibial posterior y arteria digital del primer dedo del pie. En el caso del índice tobillo brazo lo calculamos dividiendo el menor valor obtenido en las arterias pedia dorsal y tibial posterior entre el valor de la presión en la arteria braquial; el índice dedo brazo será el cociente entre la

presión arterial en las arterias digitales y la presión arterial medida en la arterial braquial.

Se miden todos los parámetros en ambas extremidades inferiores, registramos el valor medio de cada uno de ellos y también el valor más bajo.

Según el ITB consideramos un valor normal entre 0,9 y 1,3, y patológico por debajo de 0,9. Excluimos del análisis cuando se utiliza esta variable a 6 pacientes que tienen un ITB mayor de 1,3, esos valores elevados se justificarían por la menor compresibilidad arterial por la existencia de calcificaciones, y aunque existiera afectación vascular no los podemos equiparar a un ITB  $<0,9$ , por lo que los consideramos no valorables.

Consideramos un IDB normal los pacientes con valores mayores o iguales a 0,60 y patológico por debajo de 0,60.

Dividimos a los pacientes según la PA en primer dedo en mayor de 50 mmHg y menor de 50 mmHg. Utilizamos el punto de corte de 50 mmHg por ser el percentil 25 de la muestra estudiada.

La prueba se realizó a la llegada del paciente por primera vez a consulta de diabetes y al final del seguimiento. Tiene lugar en la consulta específica de Pie diabético que se realiza semanalmente en la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital La Paz.

3 pacientes tienen una única medición de los índices tobillo y dedo brazo, y además a otros 5 pacientes no se les pudo realizar el índice dedo brazo inicial.

### **3.3.3 Doppler de troncos supraaórticos**

Valoramos la afectación carotídea mediante la realización de una ecografía doppler de troncos supraaórticos. Se utiliza un ecógrafo Philips Modelo iU22 con un transductor

lineal de 3-9 Mhz. El paciente se sitúa en decúbito supino con la cabeza ligeramente rotada hacia el lado contrario de la carótida a examinar.

Se miden los siguientes parámetros en carótida común y carótida interna en el lado izquierdo y derecho: velocidades pico sistólicas (VPS), velocidades telediastólicas (VTD) índice de resistencia (IR), el ratio arteria carótida interna/arteria carótida común (ACI/ACC). Registramos el mayor valor de VPS, VTD e IR en la arteria carótida interna (ACI) y en la carótida común (ACC). Se registra el valor medio de ACI/ACC.

Con el valor de VPS en carótida interna se clasifican los pacientes según el grado de estenosis. Utilizamos la clasificación de Grant et al (60) pero dado que al realizar el análisis estadístico en algunas categorías de dicha clasificación no se incluiría ningún paciente, la modificamos dividiendo únicamente en 2 grupos: pacientes con estenosis < 50% que serían los que no presentan afectación o es leve y el grupo estenosis > 50% que incluiría a los pacientes con estenosis moderadas y graves.

Además se mide el grosor de la íntima media carotídea (GIMC) en tres segmentos: carótida común, carótida interna y bifurcación carotídea.

El GIMC se define como la medición desde el interfaz íntima-media al interfaz media-adventicia, distinguiéndose como el espacio entre una doble línea hiperecogénica (9). Se mide en zonas sin placa de ateroma, se toman registros tanto en la zona proximal y distal de las arterias y preferentemente en cortes longitudinales.

Se registran dos mediciones en cada segmento y en ambos lados, obteniendo un total de 12 mediciones por paciente. Se obtiene el valor medio. Se considera normal un  $GIMC < 0,90$  mm (106).

La ecografía de troncos supraaórticos es realizada por los neurorradiólogos del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital La Paz.

### 3.3.4 Parámetros bioquímicos

En la analítica coincidente con estas pruebas se midió HbA1c, perfil lipídico con Colesterol LDL, Colesterol HDL y triglicéridos (TG), fibrinógeno, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), adiponectina y microalbuminuria en micción única considerando normal hasta 30 mg/g de creatinina.

La HbA1c se cuantifica en sangre total extraída con EDTA utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El método se calibra según la estandarización NGSP y el intervalo de referencia es de 4% – 6%. El coeficiente de variación interensayo para niveles de 6% y 11% es de 1,8% y 1.1% respectivamente.

El C-HDL, C-LDL y Triglicéridos se cuantificaron por un método enzimático en el autoanalizador multicanal OLIMPUS AU5420. Si el TG < 200mg/dl el C- LDL se estima mediante la Fórmula de Friedewal ( $C\text{-LDL} = CT - (C\text{-HDL} + TG/5)$ ).

El fibrinógeno se recoge en un tubo con citrato trisódico. Se calcula a partir del tiempo de protrombina, relacionando la absorbancia ó dispersión de luz producida durante la formación del coágulo con la de un calibrador (RecombiPlastin 2G, HemosIL) (180-450 mg/dl).

La PCR se cuantifica por inmunonefelometría utilizando un anticuerpo monoclonal. (0-5,00 mg/l).

La velocidad de sedimentación se valora en sangre con EDTA en el analizador Ves Cube (Menarini) siguiendo el método correlacionado con el Westergreen. (0-20).

La adiponectina se cuantifica en suero utilizando un método de enzimoimmunoensayo (Millipore). Los coeficientes de variación intra e interensayo son de 4,8% y 7,3% respectivamente. La sensibilidad del ensayo es de 2 ng/mL.

(Entre paréntesis el rango normal de laboratorio).

La microalbuminuria se cuantifica por inmunoturbidimetría en el autoanalizador BNII Siemens Healthcare.

Con todas las HbA1c registradas durante el seguimiento en consultas obtenemos el valor medio. A esta variable la denominamos Hba1c media.

La HbA1c que presentaban los pacientes al inicio del seguimiento se le denomina HbA1c inicial.

La Hba1c medida en el momento del estudio transversal la denominamos Hba1c actual.

La microalbuminuria medida en el momento del estudio transversal la denominamos microalbuminuria actual.

En los análisis estadísticos en los que entra la variable PCR únicamente se incluye los pacientes con valores de PCR menores de 10 mg/l, ya que consideramos que los valores por encima de esta cifra estarían en relación con procesos intercurrentes y por lo tanto perdería el valor como marcador de riesgo cardiovascular (10, 11, 107).

Todos los análisis se realizan en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital La Paz.

### **3.3.5 Método estadístico**

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS versión 11.0 para Windows. Las variables cuantitativas se presentan como media (desviación estándar) y las cualitativas como porcentaje. Las comparaciones entre las variables cuantitativas se realizaron con el test de la t de Student, el análisis de las varianzas (ANOVA) ajustado con el test de Bonferroni, o con la prueba no paramétrica de Mann Whitney y las de las variables cualitativas mediante el test de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher, según el número.

Mediante el coeficiente de correlación de Pearson analizamos el grado asociación y con el Índice Kappa valoramos la concordancia entre variables.

Realizamos modelos de regresión múltiple para analizar la contribución independiente de cada una de las variables, se utiliza el método de pasos hacia delante. En dichos modelos siempre utilizamos como variable dependiente las que se han obtenido con la realización de las pruebas (doppler de TSA, ITB y IDB) o las variables evento vascular (coronario, cerebrovascular, EEII).

Aplicamos la regresión lineal cuando la variable dependiente es continua y un modelo de regresión logística cuando es dicotómica.

Se utiliza la regresión de Cox para predecir la aparición posterior de complicaciones vasculares durante el seguimiento.

Se considera significativa una  $p < 0,05$  e IC 95%.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características de los pacientes

En primer lugar se muestran las características de los pacientes estudiados y los resultados obtenidos en las pruebas realizadas a los mismos. Por un lado las características basales de los pacientes (tabla 1) y la descripción del evento coronario que presentaron antes del seguimiento (tabla 2). Por otro lado los resultados de las pruebas realizadas tanto los valores de la exploración doppler de extremidades inferiores al inicio y al final (tablas 3 y 6), los resultados obtenidos en la ecografía doppler de troncos supraaórticos (tabla 5) así como los parámetros bioquímicos analizados (tabla 4).

**TABLA 1. Características basales de los pacientes.**

	n	
Edad (años)	81	65,3 ± 9,1
Varones (%)	60/81	74,1
Mujeres (%)	20/81	25,9
Duración de la diabetes (años)	81	13,4 ± 9,2
Antecedentes familiares DM (%)	81	63
Retinopatía (%)	15/81	18,5
Nefropatía (%)	18/81	22,2
HTA (%)	55/81	67,9
Dislipemia (%)	68/81	84
c-LDL (mg/dl)	81	91,3 ± 24,5
c-HDL (mg/dl)	81	38,4 ± 10,1
Triglicéridos (mg/dl)	81	124,8 ± 85,1
Antecedente ACVA (%)	3/81	3,7
Antecedente Enfermedad arterial periférica (EAP) (%)	7/81	8,6
Tabaquismo (%)	33/81	61,7
HbA1c inicial (%)	81	8,3 ± 1,7
Polineuropatía clínica (%)	11/81	13,6
Insensibilidad pies (%)	24/81	29,6
Alteraciones biomecánicas en pies (%)	43/81	53,1
Antiagregación (%)	73/81	90,1
Anticoagulación (%)	11/81	13,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	75	30,9 ± 4,8
Perímetro cintura (cm)	76	
varones	56	101,64 ± 10,16
mujeres	20	102,15 ± 9,29
Índice cintura/cadera	76	
Varones	56	1,00 ± 0,06
mujeres	20	0,94 ± 0,08

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje.



**TABLA 2. Características del evento coronario previo al seguimiento.**

	<b>n</b>
<b>Cardiopatía isquémica</b>	<b>81</b>
Angina	<b>16 (19,8%)</b>
IAM sin elevación ST	<b>22 (27,2%)</b>
IAM con elevación ST	<b>30 (37%)</b>
Cardiopatía isquémica crónica	<b>11 (13,6%)</b>
Reestenosis stent	<b>2 (2,5 %)</b>
<b>Características del cateterismo cardiaco</b>	
No lesión	<b>14/81 (17,3%)</b>
Lesión de un vaso	<b>22/81 (27,2%)</b>
Lesión de más de un vaso	<b>45/81 (55,6%)</b>
<b>Revascularización</b>	
Sin revascularización	<b>19 (23,5%)</b>
1 stent	<b>28 (34,6%)</b>
2 o más stent	<b>23 (28,4%)</b>
1 By pass	<b>1 (1,2%)</b>
2 o más by pass	<b>10 (12,3%)</b>
<b>Fracción eyección VI</b>	
Normal	<b>38 (46,9%)</b>
Ligeramente deprimida	<b>11 (13,6%)</b>
Moderadamente deprimida	<b>16 (19,8 %)</b>
Severamente deprimida	<b>2 (2,5%)</b>
No especificada	<b>14 (17,3%)</b>

**TABLA 3. Doppler de extremidades inferiores inicial.**

	<b>n</b>	
<b>Índice tobillo brazo (ITB)</b>	<b>78</b>	<b>0,90 ± 0,23</b>
<b>Índice dedo brazo (IDB)</b>	<b>73</b>	<b>0,59 ± 0,23</b>
<b>Presión arterial primer dedo (mmHg) (PA)</b>	<b>73</b>	<b>71,1± 31,9</b>

Los datos se expresan en media ± desviación estándar.

**TABLA 4. Parámetros bioquímicos finales.**

	<b>n</b>	
Proteína C reactiva (mg/l)	74	1,87 ± 1,66
Fibrinógeno (mg/dl)	74	408,7 ± 78,1
c-HDL (mg/dl)	81	43,9 ± 10,5
c-LDL (mg/dl)	81	87,3 ± 32,2
Triglicéridos (mg/dl)	81	133,3 ± 56,9
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	74	14,6 ± 15,4
Adiponectina (µg/ml)	80	11,1 ± 7,7
HbA1c media (%)	81	6,9 ± 1,0
HbA1c actual (%)	81	6,9 ± 0,9
Microalbuminuria actual positiva (%)	81	24,7

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje.

**TABLA 5. Ecografía doppler de troncos supraaórticos.**

	<b>n</b>	
Velocidad pico sistólica carótida interna (VPSCI) (cm/s)	81	78,63 ± 28,68
Velocidad telediastólica en carótida interna (VTDCI) (cm/s)	81	24,51 ± 7,82
Velocidad pico sistólica en carótida común (VPSCC) (cm/s)	81	73,81 ± 28,68
Velocidad telediastólica en carótida común (VTDCC) (cm/s)	81	18,61 ± 4,54
Índice de resistencia carótida interna (IRCI)	81	0,71 ± 0,06
Índice de resistencia carótida común (IRCC)	81	0,77 ± 0,05
Ratio arteria carótida interna (ACI)/ arteria carótida común (ACC)	81	1,09 ± 0,42
Grosor íntima media carotídea (GIMC) (mm)	81	0,94 ± 0,13

Los datos se expresan en media ± desviación estándar.

**TABLA 6. Doppler extremidades inferior final.**

	<b>n</b>	
Índice tobillo brazo (ITB)	81	1,00 ± 0,25
Índice dedo brazo (IDB)	81	0,60 ± 0,20
Presión arterial primer dedo (mmHg) (PA)	81	76,4 ± 27,7

Los datos se expresan en media ± desviación estándar.

## 4.2 Correlación entre la ecografía doppler de troncos supraaórticos y los índices tobillo-brazo y dedo-brazo

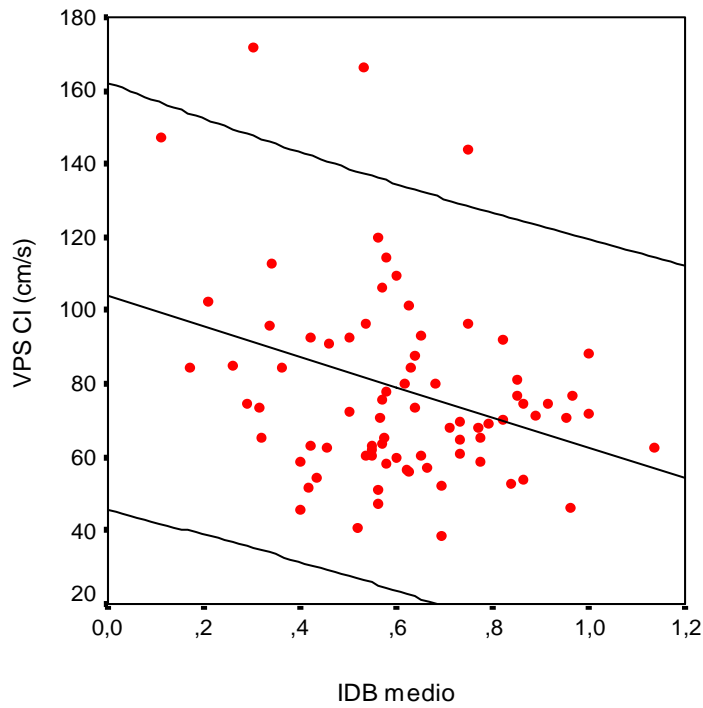
Analizamos mediante el coeficiente de correlación de Pearson la asociación del ITB, IDB y PA del dedo con los parámetros medidos en la ecografía doppler de troncos supraaórticos: VPS, VTD e IR en carótida interna, VPS, VTD e IR en carótida común, el ratio ACI/ACC y el grosor medio de la íntima media carotídea. Resultando significativas la asociación negativa entre el IDB y las siguientes variables: la VPS en carótida interna ( $r = -0,300$ ,  $p = 0,007$ ), el IR en carótida común ( $r = -0,232$ ,  $p = 0,038$ ) y el GIMC ( $r = -0,236$ ,  $p = 0,035$ ) y por otro lado la PA del primer dedo y la VPS en carótida interna ( $r = -0,226$ ,  $p = 0,042$ ).

(Tabla 7 y gráficos 1, 2, 3 y 4)

**TABLA 7. Correlación parámetros doppler de extremidades inferiores y troncos supraaórticos.**

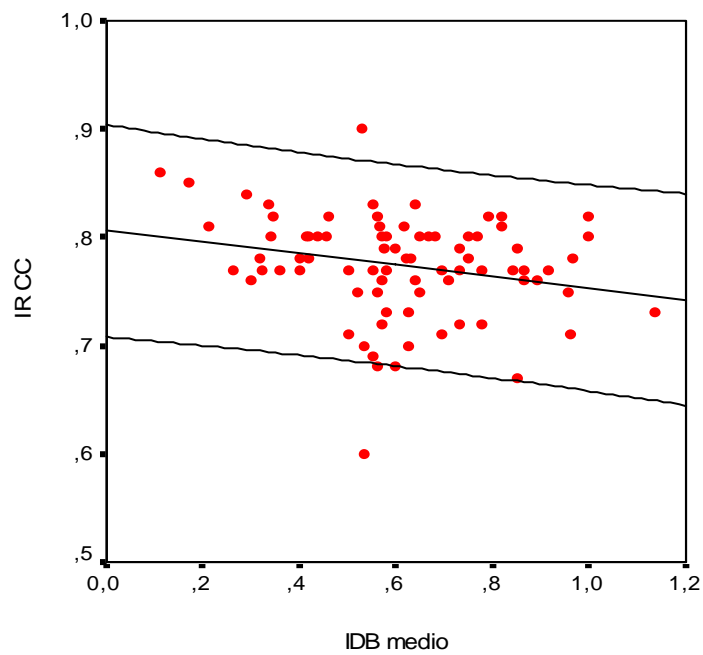
	VPS CI	VTD CI	IR CI	VPS CC	VTD CC	IR CC	ACI/ ACC	GIMC
<b>ITB Correlación de Pearson</b>	-0,076	-0,021	-0,133	0,067	0,155	-0,152	0,021	-0,175
<b>p valor</b>	0,498	0,855	0,237	0,553	0,166	0,175	0,865	0,118
<b>N</b>	81	81	81	81	81	81	81	81
<b>IDB Correlación de Pearson</b>	<b>-0,300</b>	-0,160	-0,165	-0,138	0,074	<b>0,232</b>	-0,093	<b>-0,236</b>
<b>p valor</b>	<b>0,007</b>	0,156	0,144	0,221	0,515	<b>0,038</b>	0,447	<b>0,035</b>
<b>N</b>	<b>81</b>	81	81	81	81	<b>81</b>	81	<b>81</b>
<b>PA Correlación de Pearson</b>	<b>-0,226</b>	-0,121	-0,128	-0,174	-0,040	-0,181	0,035	-0,182
<b>p valor</b>	<b>0,042</b>	0,282	0,254	0,120	0,723	0,106	0,775	0,103
<b>N</b>	<b>81</b>	81	81	81	81	81	81	81

**GRÁFICO 1.** *Correlación entre índice dedo brazo medio y la velocidad pico sistólica en carótida interna.*



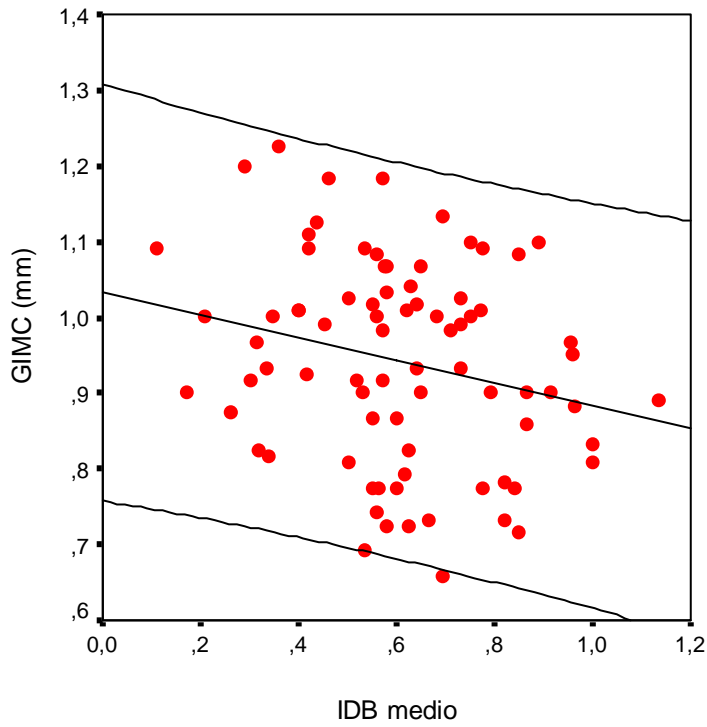
$r = -0,300; p = 0,007$

**GRÁFICO 2.** *Correlación entre el índice dedo brazo medio y el índice de resistencia en la carótida común.*



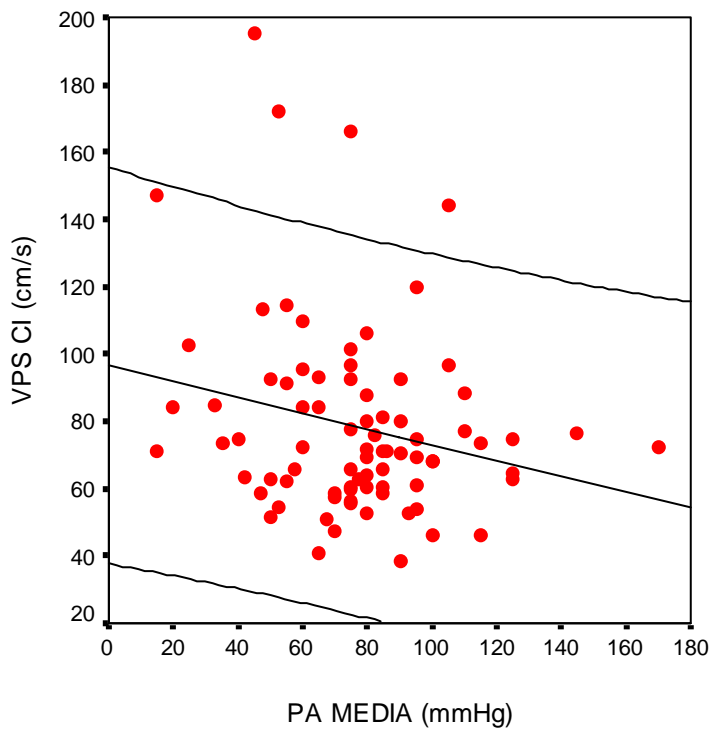
$r = 0,232; p = 0,038$

**GRÁFICO 3.** *Correlación entre el índice dedo brazo medio y el grosor de la íntima media carotídea.*



$r = -0,236$ ;  $p = 0,035$

**GRÁFICO 4.** *Correlación la presión arterial del primer dedo y la velocidad pico sistólica en carótida interna.*



$r = -0,226$ ;  $p = 0,042$

Realizamos un modelo de regresión lineal múltiple para el IDB, que demuestra que únicamente la relación entre el IDB y VPSCI permanece significativa (Tabla 8) y además lo hace también ajustada para las siguientes variables demográficas y clínicas: edad, sexo, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC ( $r$  ajustada = - 0,241;  $p$  0,040) (Tabla 9).

***TABLA 8. Regresión lineal múltiple con IDB.***

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>VPS CI (cm/s)</b>	<b>-0,252</b>	<b>0,024</b>
<b>IR CC</b>	0,143	0,196
<b>GIMC (mm)</b>	-0,206	0,056

***TABLA 9. Regresión lineal múltiple con IDB ajustada por características clínicas y demográficas.***

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>VPS CI (cm/s)</b>	<b>-0,241</b>	<b>0,040</b>

Ajustado por edad, sexo, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC.

Se realiza otro modelo de regresión lineal múltiple para PA del primer dedo. La asociación entre la PA del primer dedo y la VPSCI pierde su significación al ajustar por las siguientes variables clínicas y demográficas: edad, sexo, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC ( $r$  ajustada = - 0,203;  $p$  0,079).

### 4.3 Características clínicas y bioquímicas según los resultados obtenidos en los índices tobillo e índice dedo brazo y en la ecografía doppler de troncos supraaórticos.

#### 4.3.1 Exploración extremidades inferiores

##### 4.3.1.A) ÍNDICE DEDO BRAZO

Comparamos las características clínicas y bioquímicas en pacientes con y sin enfermedad vascular periférica diagnosticada por IDB ( $< 0,60$ ). 40 pacientes presentan IDB normal y 41 tienen un IDB patológico.

Los pacientes con IDB patológico presentaron unos valores de PCR ( $3,16 \pm 4,06$  vs  $1,38 \pm 0,99$ ;  $p=0,010$ ), fibrinógeno, ( $429 \pm 85$  vs  $391 \pm 68$ ;  $p= 0,036$ ) y de GIMC ( $0,91 \pm 0,12$  vs  $0,97 \pm 0,13$ ,  $p= 0,042$ ) significativamente mayores que los pacientes con IDB normal. Además la proporción de varones con IDB normal es significativamente mayor que la de mujeres ( $87,5\%$  vs  $12,5\%$ ;  $p= 0,006$ ) (Tabla 10 y 11).

**TABLA 10. Características clínicas según IDB.**

	IDB NORMAL $\geq 0,60$ (n= 40)	IDB PATOLÓGICO $< 0,60$ (n= 41)	OR	IC	p
Edad (años)	$63,6 \pm 9,3$	$66,9 \pm 8,7$	1,04	0,99-1,10	0,102
Duración de la diabetes (años)	$13,3 \pm 9,5$	$13,5 \pm 9,0$	1,00	0,96-1,05	0,904
Sexo					
Varones	<b>35/40 (87,5%)</b>	<b>25/41 (61,0%)</b>	<b>0,22</b>	<b>0,07-0,69</b>	<b>0,006</b>
Retinopatía	6/40 (15%)	9/41 (22%)	1,60	0,51-4,98	0,421
HTA	23/40 (57,5%)	32/41 (78%)	2,63	0,99-6,93	0,051
Tabaquismo	27/40 (67,5%)	23/41 (56,1%)	0,61	0,25-1,52	0,291
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$30,6 \pm 4,3$	$31,2 \pm 5,3$	1,03	0,94-1,34	0,563
Cintura (cm)					
Varones	$101,5 \pm 8,9$	$101,9 \pm 11,9$	1,03	0,97-1,08	0,891
Mujeres	$100,8 \pm 6,8$	$102,6 \pm 10,1$	0,95	0,83-1,10	0,718
Índice cintura/cadera					
Varones	$1,00 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,06$	59,02	0,01-433677,6	0,373
Mujeres	$0,95 \pm 0,07$	$0,94 \pm 0,08$	0,13	0,00-25417,27	0,760

Los datos se expresan en media  $\pm$  desviación estándar o porcentaje

**TABLA 11. Parámetros bioquímicos y resultados del doppler de TSA según IDB.**

	IDB NORMAL >0,60 (n= 40)	IDB PATOLÓGICO <0,60 (n= 41)	OR	IC	p
<b>GIMC (mm)</b>	<b>0,91 ± 0,12</b>	<b>0,97 ± 0,13</b>	<b>35,40</b>	<b>1,06-1177,12</b>	<b>0,042</b>
<b>VPSCI (cm/s)</b>	73,02 ± 19,12	84,12 ± 35,03	1,01	0,99-1,03	0,082
<b>PCR (mg/l)</b>	<b>1,38 ± 0,99</b>	<b>3,16 ± 4,06</b>	<b>1,55</b>	<b>1,09-2,21</b>	<b>0,010</b>
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	<b>391 ± 68</b>	<b>429 ± 85</b>	<b>1,01</b>	<b>1,00-1,01</b>	<b>0,036</b>
<b>c-HDL (mg/dl)</b>	42,3 ± 10,1	45,4 ± 10,8	1,03	0,97-1,07	0,189
<b>c-LDL (mg/dl)</b>	80,7 ± 14,6	93,9 ± 42,3	1,02	0,99-1,04	0,064
<b>TG (mg/dl)</b>	124,7 ± 53,1	141,6 ± 59,9	1,00	0,99-1,01	0,182
<b>VSG (mm/h)</b>	11,7 ± 14,0	18 ± 16,3	1,03	0,99-1,06	0,079
<b>Adiponectina (µg/ml)</b>	9,9 ± 4,6	12,3 ± 9,8	1,05	0,98-1,12	0,166
<b>HbA1c actual (%)</b>	6,8 ± 0,9	6,9 ± 1,1	1,11	0,71-1,74	0,639
<b>HbA1c media (%)</b>	6,9 ± 0,9	6,9 ± 1,0	1,09	0,69-1,72	0,714
<b>Microalbuminuria actual positiva</b>	10/40 (25%)	10/41 (24,4%)	0,97	0,35-2,66	0,949

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje

Realizamos un modelo de regresión logística múltiple donde inicialmente se introducen como variables independientes las que resultaron significativas en la comparación de ambos grupos: PCR, fibrinógeno, sexo y el grosor de la íntima media carotídea. Manteniendo su significación el sexo (OR 0,21; IC: 0,05-0,83; p 0,035) y el GIMC (OR 109,35; IC: 1,50-8142,54; p 0,033) (Tabla 12).

**TABLA 12. Regresión logística múltiple IDB.**

	OR	IC	p
<b>PCR (mg/l)</b>	1,34	0,85-0,83	0,148
<b>Sexo (varón)</b>	<b>0,21</b>	<b>0,05-0,83</b>	<b>0,035</b>
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	1,00	0,99- 1,01	0,890
<b>GIMC (mm)</b>	<b>109,35</b>	<b>1,50-8142,54</b>	<b>0,033</b>



Después realizamos de nuevo el modelo ajustando por las siguientes variables clínicas y demográficas: edad, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC.

Resultando que el sexo (OR 0,13; IC: 0,03-0,63; p 0,011) y el grosor de la íntima media carotídea (OR 98,69; IC: 1,29-7044,65; p 0,038) nos predicen de forma independiente al resto de características del paciente la presencia de un IDB patológico (Tabla 13).

***TABLA 13. Regresión logística múltiple IDB ajustada por características clínicas y demográficas.***

	OR	IC	p
Sexo (varón)	0,13	0,03-0,63	0,011
GIMC (mm)	98,69	1,29-7044,65	0,038

Ajustado por edad, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC.

#### **4.3.1.B) ÍNDICE TOBILLO BRAZO**

Del mismo modo, analizamos las mismas características clínicas y bioquímicas clasificando a los pacientes según la presencia o no de enfermedad vascular periférica diagnosticada por ITB (<0,90). 53 pacientes tienen un ITB normal, 22 pacientes presentan un índice patológico y se descartan 6 pacientes con ITB >1,30.

No se demuestra en ningún caso diferencias significativas entre los que tienen un ITB normal o patológico (Tabla 14 y 15).

**TABLA 14. Características clínicas según ITB.**

	ITB NORMAL (0,90-1,30) (n=53)	ITB PATOLOGICO (< 0,90) (n= 22)	OR	IC	p
Edad (años)	64,4 ± 9,4	68,5 ± 8,1	1,05	0,99-1,11	0,077
Duración de la diabetes (años)	12,4 ± 8,3	16,8 ± 10,8	1,05	0,99-1,10	0,066
Sexo					
Varones	40/53 (75,5%)	15/22 (68,2%)	0,70	0,23-2,08	0,516
Retinopatía	8/53 (15,1%)	6/22 (27,3%)	2,11	0,63-7,02	0,218
HTA	32/53 (60,4%)	18/22 (81,8%)	2,95	0,88-9,96	0,073
Tabaquismo	34/53 (64,2%)	13/22 (59,1%)	0,81	0,29-2,23	0,291
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,9 ± 4,7	30,3 ± 4,3	0,99	0,89-1,11	0,695
Cintura (cm)					
Varones	101,5 ± 9,9	100,1 ± 8,5	1,02	0,97-1,08	0,633
Mujeres	102,4 ± 9,4	99,3 ± 8,1	1,00	0,87-1,15	0,505
Índice cintura/cadera					
Varones	1,01 ± 0,07	0,99 ± 0,03	0,01	0,00-328,90	0,404
Mujeres	0,94 ± 0,09	0,93 ± 0,07	0,19	0,00-33727,71	0,801

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje

**TABLA 15. Parámetros bioquímicos y resultados del doppler de TSA según ITB.**

	ITB NORMAL (0,90-1,30) (n=53)	ITB PATOLOGICO (< 0,90) (n= 22)	OR	IC	p
GIMC (mm)	0,93 ± 0,13	0,99 ± 0,14	37,05	0,72-1905,35	0,068
VPSCI (cm/s)	73,56 ± 23,99	85,21 ± 29,87	1,01	0,99-1,04	0,079
PCR (mg/l)	2,21 ± 3,42	2,51 ± 2,56	1,10	0,81-1,48	0,729
Fibrinógeno (mg/dl)	402,9 ± 81,6	417,8 ± 74,4	1,00	0,99-1,01	0,484
c-HDL (mg/dl)	43,6 ± 10,1	44,1 ± 12,4	1,01	0,96-1,05	0,849
c-LDL (mg/dl)	88,4 ± 36,1	84,2 ± 21,3	0,99	0,98-1,01	0,616
TG (mg/dl)	135,5 ± 59,8	126 ± 51,4	1,00	0,99-1,01	0,514
VSG (mm/h)	13,10 ± 15,3	16,6 ± 13,4	1,01	0,98-1,05	0,383
Adiponectina(µg/ml)	10,5 ± 6,8	12,6 ± 10,3	1,03	0,97-1,09	0,318
HbA1c actual (%)	6,8 ± 0,8	7,2 ± 1,2	1,41	0,86-2,33	0,169
HbA1c media (%)	6,9 ± 0,9	6,9 ± 1,0	1,34	0,81-2,22	0,258
Microalbuminuria actual positiva	11/53 (20,8%)	9/22 (36,4%)	2,18	0,73-6,51	0,157

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje

### 4.3.2 Exploración de troncos supraaórticos

#### 4.3.2.A) VELOCIDAD PICO SISTÓLICA EN CARÓTIDA INTERNA

Comparamos las mismas características clínicas y bioquímicas clasificando a los pacientes según el grado de afectación carotídea valorado con la VPS en carótida interna diferenciando dos grupos: pacientes con estenosis carotídea menor del 50% (n=74) y con estenosis carotídea mayor o igual del 50% (n=7).

Se demuestra que los pacientes con mayor grado de estenosis presentan valores significativamente más elevados de HbA1c actual ( $7,8 \pm 1,5$  % vs  $6,8 \pm 0,9$  %; p 0,046) (Tabla 16 y 17).

**TABLA 16. Características clínicas según estenosis carotídea.**

	Estenosis <50% (n= 74)	Estenosis ≥ 50 % (n=7)	OR	IC	p
Edad (años)	65 ± 9	68,1 ± 10,2	1,04	0,95-1,13	0,321
Duración de la diabetes (años)	13,1 ± 9,2	16,3 ± 8,1	1,03	0,96-1,11	0,192
Sexo					
Varones	55/74 (74,3%)	5/7 (71,7%)	0,86	0,15-4,83	0,867
Retinopatía	13/74 (17,6%)	2/7 (28,6%)	1,88	0,33-10,75	0,474
HTA	51/74 (68,9%)	4/7 (57,1%)	0,60	0,12-2,91	0,675
Tabaquismo	46/74 (62,2%)	4/7 (57,1%)	0,81	1,17-3,90	1,000
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,7 ± 4,8	33,1 ± 6,1	1,89	0,93-1,27	0,497
Cintura (cm)					
Varones	101,6 ± 10,0	105,2 ± 14,0	1,06	0,98-1,14	0,667
Mujeres	108,3 ± 12,4	117	1,06	0,86-1,31	0,099
Índice cintura/cadera					
Varones	1,00 ± 0,06	1,02 ± 0,03	46,39	0,00-350857,05	0,426
Mujeres	0,94 ± 0,08	0,99	550,95	0,00-130126,05	0,340

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje

**TABLA 17. Parámetros bioquímicos y resultados del doppler de TSA según estenosis carotídea.**

	Estenosis <50% (n= 74)	Estenosis ≥ 50 % (n=7)	OR	IC	p
GIMC (mm)	0,94 ± 0,13	0,95 ± 0,10	2,26	0,01-833,91	0,827
PCR (mg/l)	1,83 ± 1,66	2,59 ± 1,66	1,23	0,80-1,95	0,319
Fibrinógeno (mg/dl)	408,7 ± 79,8	409 ± 56,9	1,00	0,99-1,01	0,698
c-HDL (mg/dl)	43,9 ± 10,3	44 ± 13,7	1,00	0,93-1,08	0,906
c-LDL (mg/dl)	86,8 ± 32,6	93,1 ± 29,7	1,01	0,93-1,03	0,434
TG (mg/dl)	133,1 ± 58,9	135,7 ± 38,5	1,00	0,99-1,01	0,579
VSG (mm/h)	14,1 ± 15,3	22 ± 16,4	1,03	0,98-1,07	0,151
Adiponectina (µg/ml)	11,1 ± 7,9	11,2 ± 6,1	1,00	0,91-1,11	0,969
HbA1c actual (%)	<b>6,8 ± 0,9</b>	<b>7,8 ± 1,5</b>	<b>2,20</b>	<b>1,11-4,39</b>	<b>0,046</b>
HbA1c media (%)	6,8 ± 0,9	7,8 ± 1,6	2,43	1,14-5,18	0,076
Microalbuminuria actual positiva	18/74 (24,3%)	2/7 (28,6%)	1,24	0,22-6,97	0,803

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje

Se realiza un modelo de regresión logística múltiple ajustado para las siguientes variables: edad, años de evolución de la diabetes, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, e índice de masa corporal. Se demuestra que el valor de HbA1c actual se asocia a la estenosis carotídea de forma independiente al resto de características clínicas y demográficas de los pacientes. (OR 2,44; IC: 1,01-5,89; p 0,047) (Tabla 18).

**Tabla 18. Regresión logística múltiple estenosis carotídea ajustada por variables clínicas y demográficas.**

	OR	IC	p
HbA1c actual (%)	<b>2,44</b>	<b>1,01-5,89</b>	<b>0,047</b>

Ajustado por edad, sexo, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC.

#### 4.3.2.B) GROSOR INTIMA MEDIA CAROTIDEA

Comparamos las características clínicas y bioquímicas según el grosor de la íntima media carotídea. 27 pacientes tienen un GIMC normal, y 54 pacientes patológico.

En el 93,6% de los pacientes se describe la presencia de placas de ateroma.

Se demuestra que los pacientes con mayor engrosamiento de la íntima media carotídea son significativamente de mayor edad ( $60,3 \pm 8$  vs  $67,9 \pm 8,6$ ;  $p 0,000$ ). (Tabla 19 y 20)

**Tabla 19. Características clínicas según el GIMC.**

	GIMC <0,9mm (n= 27)	GIMC ≥0,9mm (n=54)	OR	IC	p
<b>Edad (años)</b>	<b>60,3 ± 8</b>	<b>67,9 ± 8,6</b>	<b>1,11</b>	<b>1,04-1,19</b>	<b>0,000</b>
<b>Duración de la diabetes (años)</b>	12,8 ± 8,7	13,7 ± 9,5	1,01	0,96-1,06	0,694
<b>Sexo</b>					
<b>Varones</b>	20/27 (74,1%)	40/54 (74,1%)	1,00	0,35-2,87	1,000
<b>Retinopatía</b>	6/27 (22,2%)	9/54 (16,7%)	0,70	0,22-2,22	0,544
<b>HTA</b>	21/27 (77,8 %)	34/54 (63%)	0,49	0,17-1,40	0,178
<b>Tabaquismo</b>	19/27 (70,4%)	31/54 (57,4%)	0,57	1,21-1,52	0,258
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,2 ± 4,4	30,7 ± 5,1	0,98	0,89-1,08	0,677
<b>Cintura (cm)</b>					
<b>Varones</b>	103,6 ± 11,4	100,9 ± 9,7	0,97	0,92-1,03	0,356
<b>Mujeres</b>	100,6 ± 8,9	104 ± 8,1	1,05	0,92-1,20	0,457
<b>Índice cintura/cadera</b>					
<b>Varones</b>	1,02 ± 0,08	1,00 ± 0,05	0,00	0,00-10,15	0,124
<b>Mujeres</b>	0,94 ± 0,12	0,95 ± 0,06	5,84	0,00-654762,9	0,780

Los datos se expresan en media ± desviación estándar y porcentaje

**TABLA 20. Parámetros bioquímicos y resultados del doppler de TSA según el GIMC.**

	GIMC <0,9mm (n= 27)	GIMC ≥0,9mm (n=54)	OR	IC	p
<b>VPSCI (cm/s)</b>	73,14 ± 17,90	32,58 ± 4,43	1,01	0,99-1,03	0,225
<b>PCR (mg/l)</b>	1,74 ± 1,40	1,96 ± 1,81	1,09	0,81-1,47	0,581
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	423,4 ± 85,3	400 ± 73,3	0,99	0,99-1,00	0,223
<b>c-HDL (mg/dl)</b>	41,5 ± 8,8	45 ± 11,2	1,03	0,99-1,08	0,146
<b>c-LDL (mg/dl)</b>	85,8 ± 22,8	88,2 ± 36,5	1,00	0,99-1,02	0,759
<b>TG (mg/dl)</b>	143,7 ± 57,4	127,8 ± 56,5	0,99	0,99-1,00	0,235
<b>VSG (mm/h)</b>	13 ± 15,5	15,5 ± 16,9	1,01	0,98-1,04	0,500
<b>Adiponectina (µg/ml)</b>	9,4 ± 4,1	11,9 ± 9,1	1,06	0,97-1,16	0,166
<b>HbA1c actual (%)</b>	6,7 ± 0,8	6,9 ± 1,1	1,25	0,76-2,06	0,375
<b>HbA1c media (%)</b>	6,8 ± 0,9	7,0 ± 1,0	2,43	1,14-5,18	0,492
<b>Microalbuminuria actual positiva</b>	6/27 (22,2%)	14/54 (25,9%)	1,22	0,41-3,65	0,717

Los datos se expresan en media ± desviación estándar y porcentaje

Se realiza un modelo de regresión logística múltiple donde se introducen la edad, y se ajusta por las siguientes variables: años de evolución de la diabetes, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, e índice de masa corporal.

Se demuestra que la edad (OR 1,16; IC: 1,06-1,27; p 0,001), nos predice de forma independiente al resto de características del paciente un GIMC patológico (Tabla 21).

**Tabla 21. Regresión logística múltiple GIMC ajustado por características clínicas y demográficas.**

	OR	IC	p
Edad (años)	1,16	1,06-1,27	0,001

Ajustado por sexo, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC.

#### **4.4 Relación de las pruebas realizadas (ITB, IDB, ecografía doppler de TSA) y el resto de características clínicas y bioquímicas de los pacientes con la aparición de eventos macrovasculares.**

Durante el seguimiento en consulta 16 pacientes (19,7%) presentaron un evento coronario, 2 pacientes (2,5%) tuvieron un ACVA, que en los dos casos se trató de un accidente isquémico transitorio (AIT), y 8 pacientes (9,9%) tuvieron evento en EEII, teniendo 2 de ellos un segundo evento.

Además en la historia previa a la llegada a consulta 3 pacientes había presentado un evento cerebrovascular y 7 pacientes un evento en EEII (Tabla 22).

**Tabla 22. Características del evento vascular antes y durante el seguimiento el seguimiento en consulta.**

	<b>n</b>
<b>EVENTO CORONARIO</b>	<b>16 (19,7%)</b>
<b>Durante el seguimiento</b>	
Angor	<b>3 (3,7%)</b>
IAM	<b>8 (9,8%)</b>
Reestenosis	<b>5 (6,2%)</b>
<b>EVENTO EN EEII</b>	<b>15 (18,5%)</b>
<b>Antes del inicio del estudio</b>	
Enfermedad arterial periférica	<b>7 (8,6%)</b>
<b>Durante el seguimiento</b>	
Úlcera	<b>4 (4,9%)</b>
By pass/ stent	<b>3 (3,7%)</b>
Amputación infracondilea	<b>1 (1,2%)</b>
<b>EVENTO CEREBROVASCULAR</b>	<b>5 (6,2%)</b>
<b>Antes del inicio del estudio</b>	
ACVA	<b>3 (3,7%)</b>
<b>Durante el seguimiento</b>	
Accidente isquémico transitorio (AIT)	<b>2 (2,5%)</b>

#### **4.4.1 Cualquier evento macrovascular**

En primer lugar valoramos la relación que existe entre las características de los pacientes y la aparición de cualquier evento macrovascular, sin distinguir de que tipo, para ello definimos la variable eventos macrovasculares, es decir paciente que ha tenido un evento coronario y/o evento cerebrovascular y/o evento en EEII.

Realizamos inicialmente un análisis univariante no resultando ninguna de las variables analizadas significativas (Tabla 23).

**Tabla 23. Análisis univariante variable dependiente cualquier evento macrovascular.**

	No evento macrovascular (n= 48 )	Evento macrovascular (n= 33)	OR	IC	p
<b>Sexo</b>					
<b>Varón</b>	38/48 (79,2%)	22/33 (66,7%)	1,16	0,39-3,45	0,792
<b>Edad (años)</b>	64,9 ± 9,2	65,7 ± 9,3	1,01	0,96-1,06	0,599
<b>Duración de la diabetes (años)</b>	14,3 ± 10,2	12,2 ± 7,4	0,97	0,92-1,03	0,355
<b>HTA</b>	29/48 (60,4%)	26/33 (78,8%)	1,32	0,47-3,71	0,598
<b>Dislipemia</b>	39/48 (81,3%)	29/33 (87,9%)	1,59	0,39-6,37	0,510
<b>Microalbuminuria actual positiva</b>	10/48 (20,8%)	10/33 (30,3%)	1,65	0,60-4,67	0,334
<b>Anticoagulación</b>	2/48 (4,2%)	9/33 (27,3%)	3,22	0,88-11,08	0,077
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,87 ± 3,58	32,41 ± 5,67	1,09	0,98-1,21	0,094
<b>Índice cintura cadera</b>	0,99 ± 0,07	0,99 ± 0,08	2,03	0,00-1611,41	0,835
<b>HbA1c media (%)</b>	6,9 ± 1,0	6,9 ± 0,9	0,74	0,43-1,26	0,268
<b>PCR (mg/l)</b>	1,90 ± 1,92	1,84 ± 1,24	0,92	0,67-1,25	0,595
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	412,2 ± 71,7	404,1 ± 86,88	0,99	0,98-1,00	0,161
<b>Adiponectina (µg/ml)</b>	9,94 ± 4,67	12,73 ± 10,59	1,02	0,97-1,09	0,393
<b>ITB medio</b>	0,96 ± 0,23	1,05 ± 0,29	0,90	0,14-5,68	0,915
<b>IDB medio</b>	0,58 ± 0,22	0,64 ± 0,19	1,24	0,12-12,37	0,852
<b>PA media</b>	74,71 ± 28,24	78,96 ± 27,06	0,99	0,98-1,01	0,849
<b>VPS carótida int (cm/s)</b>	77,64 ± 28,67	80,10 ± 29,09	1,00	0,99-1,02	0,706
<b>GIMC (mm)</b>	0,96 ± 0,14	0,91 ± 0,12	0,04	0,00-1,22	0,064

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje.

A continuación realizamos el análisis de forma separada para cada variable evento, es decir, considerando como variable dependiente por un lado evento cerebrovascular, por otro evento coronario y a parte evento en extremidades inferiores.

#### 4.4.2 Evento cerebrovascular

Realizamos un análisis univariante para valorar la relación entre la aparición de evento cerebrovascular y las siguientes variables: sexo, edad, años de evolución de la diabetes, HTA, dislipemia, HbA1c media, PCR, fibrinógeno, adiponectina, anticoagulación, IMC, ITB medio, IDB medio, PA media, VPS en carótida interna y el GIMC.

No resultando ninguna de ellas significativas (Tabla 24).



**Tabla 24. Análisis univariante variable dependiente evento cerebrovascular.**

	No evento cerebrovascular (n= 76)	Evento cerebrovascular (n= 5)	OR	IC	p
<b>Sexo</b>					
<b>Varón</b>	56/76 (73,3%)	4/5 (80,0%)	1,43	0,15-13,55	1,000
<b>Edad (años)</b>	65,28 ± 9,12	65,20 ± 10,52	0,99	0,90-1,10	0,983
<b>Duración de la diabetes (años)</b>	13,42 ± 8,89	13,20 ± 14,20	0,99	0,90-1,10	0,957
<b>HTA</b>	51/76 (67,1%)	4/5 (80,0%)	0,51	0,50-4,80	1,000
<b>Dislipemia</b>	64/76 (84,2%)	4/5 (80,0%)	0,75	0,07-7,30	1,000
<b>Microalbuminuria actual positiva</b>	18/76 (23,6%)	2/5 (40,0%)	2,15	0,33-13,78	0,593
<b>Anticoagulación</b>	9/76 (11,8%)	2/5 (40,0%)	0,21	0,03-1,41	0,109
<b>HbA1c media</b>	6,3 ± 1,0	6,8 ± 0,8	0,93	0,35-2,45	0,881
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,95 ± 4,74	30,30 ± 4,32	0,97	0,80-1,18	0,780
<b>PCR (mg/l)</b>	1,83 ± 1,68	2,68 ± 1,04	1,27	0,78-2,07	0,333
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	408,9 ± 78,9	405 ± 71,4	1,13	0,94-1,35	0,184
<b>Adiponectina (µg/ml)</b>	11,17 ± 7,90	9,52 ± 4,80	0,96	0,79-1,16	0,678
<b>ITB medio</b>	1,00 ± 0,25	0,98 ± 0,36	0,75	0,02-25,79	0,876
<b>IDB medio</b>	0,61 ± 0,21	0,63 ± 0,28	1,70	0,02-131,5	0,811
<b>PA media (mmHg)</b>	76,55 ± 27,67	75,00 ± 31,02	0,99	0,96-1,03	0,903
<b>VPS carótida interna (cm/s)</b>	79,39 ± 29,31	67,14 ± 13,02	3,51	0,93-1,03	0,351
<b>GIMC medio (mm)</b>	0,94 ± 0,13	0,95 ± 0,17	2,02	0,00-1998,25	0,841

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje

#### 4.4.3 Evento en extremidades inferiores

Realizamos el análisis univariante para valorar la relación entre la aparición de evento en EEII y las siguiente variables clínicas y demográficas: sexo, edad, años de evolución de la diabetes, HTA, dislipemia, HbA1c media, PCR, fibrinógeno, adiponectina, anticoagulación, IMC, ITB medio, IDB medio, PA media, alteraciones biomecánicas en pie, insensibilidad en pie, VPS carótida interna y GIMC.

Para facilitar la interpretación de la odds ratio se multiplica la variable IDB x 10, resultando así un odds ratio que nos indica el aumento del riesgo por cada decremento de 0,1 del IDB.

Resultando significativas el ITB medio (OR 0,01; IC: 0,00-0,16; p 0,001), IDB medio (x10) (OR 0,30; IC: 0,16-0,55; p 0,000), PA media del primer dedo (OR 0,90; IC: 0,85-0,95; p 0,000), la insensibilidad en pies (OR 5,10; IC: 1,56-16,64; p 0,007), y la anticoagulación (OR 5,00; IC: 1,28-19,53; p 0,021) (Tabla 25).

**Tabla 25. Análisis univariante variable dependiente evento en EEII.**

	No evento en EEII (n= 66)	Evento en EEII (n= 15)	OR	IC	p
<b>Sexo</b>					
<b>Varones</b>	49/66 (25,8%)	11/15 (26,7%)	1,05	0,29-3,73	0,942
<b>Edad (años)</b>	64,56 ± 9,19	68,47 ± 8,48	1,05	0,98-1,12	0,139
<b>Duración de la diabetes (años)</b>	13,06 ± 9,32	14,97 ± 8,68	1,02	0,96-1,08	0,468
<b>HTA</b>	42/66 (63,6%)	13/15 (86,7%)	3,71	0,77-17,87	0,102
<b>Microalbuminuria actual positiva</b>	14/66 (21,2%)	6/15 (40%)	2,48	0,75-8,14	0,128
<b>Anticoagulación</b>	<b>6/66 (9,1%)</b>	<b>5/15 (33,3%)</b>	<b>5,00</b>	<b>1,28-19,53</b>	<b>0,021</b>
<b>HbA1c media (%)</b>	6,9 ± 1,0	7,0 ± 0,8	1,08	0,60-1,91	0,790
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,78 ± 4,39	31,47 ± 5,97	1,02	0,91-1,16	0,664
<b>PCR (mg/l)</b>	1,90 ± 1,73	1,80 ± 1,36	0,96	0,67-1,39	0,839
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	404,6 ± 76,3	426,4 ± 86,4	1,00	0,99-1,01	0,347
<b>Adiponectina (µg/ml)</b>	10,62 ± 6,35	13,30 ± 12,51	1,04	0,97-1,10	0,261
<b>ITB medio</b>	<b>1,05 ± 0,19</b>	<b>0,79 ± 0,38</b>	<b>0,01</b>	<b>0,00-0,16</b>	<b>0,001</b>
<b>IDB medio (x10)</b>	<b>0,66 ± 0,18</b>	<b>0,36 ± 0,15</b>	<b>0,30</b>	<b>0,16-0,55</b>	<b>0,000</b>
<b>PA media (mmHg)</b>	<b>83,91 ± 23,21</b>	<b>43,60 ± 21,37</b>	<b>0,90</b>	<b>0,85-0,95</b>	<b>0,000</b>
<b>Alteraciones biomecánicas</b>	34/66 (51,5%)	9/15 (60,0%)	0,71	0,22-2,22	0,554
<b>Insensibilidad</b>	<b>15/66 (22,7%)</b>	<b>9/15 (60,0%)</b>	<b>5,10</b>	<b>1,56-16,64</b>	<b>0,007</b>
<b>VPS carótida interna (cm/s)</b>	76,81 ± 29,54	86,66 ± 23,75	1,40	0,16-12,57	0,764
<b>GIMC (mm)</b>	0,93 ± 0,14	0,98 ± 0,12	20,71	0,24-1794,73	0,183

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje.

Las variables ITB, IDB y PA media son indicadoras de isquemia arterial en EEII, para evitar la redundancia en el análisis y la posible influencia de unas sobre otras, decidimos hacer 3 modelos separados con cada una de ellas para poder valorar su significación real.

#### 4.4.3.A) MODELO ITB

Realizamos un modelo de regresión logística múltiple donde se introducen ITB medio (OR 0,01; IC: 0,00-0,20; p 0,003), insensibilidad (OR 5,93; IC: 1,43-24,76; p 0,014), y anticoagulación (OR 6,02; IC: 0,97-37,30; p 0,053) (Tabla 26).

**Tabla 26. Regresión logística múltiple para evento en extremidades inferiores, modelo ITB.**

	OR	IC	p
ITB medio	0,01	0,00-0,20	0,003
Insensibilidad	5,93	1,43-24,76	0,014
Anticoagulación	6,02	0,97-37,30	0,053

Las variables que han resultado significativas (índice tobillo brazo e insensibilidad) las introducimos de nuevo en un modelo de regresión logística múltiple ajustado por las siguientes variables clínicas y demográficas: sexo, edad, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC.

Demostrándose que el valor de ITB medio (OR 0,01; IC: 0,00-0,72; p 0,035) y la insensibilidad (OR 8,77; IC: 1,36-53,76; p 0,023) se relacionan, de forma independiente al resto de características del paciente, con la aparición de eventos en extremidades inferiores. (Tabla 27)

**Tabla 27. Regresión logística múltiple para evento en extremidades inferiores, modelo ITB, ajustado por variables clínicas y demográficas.**

	OR	IC	p
ITB medio	0,01	0,00-0,72	0,035
Insensibilidad	8,77	1,36-53,76	0,023

Ajustado por sexo, edad, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC.

#### 4.4.3.B) MODELO IDB

Realizamos un modelo de regresión logística múltiple donde se introducen IDB medio (x10) (OR 0,27; IC: 0,13-0,54; p 0,000), insensibilidad (OR 0,45; IC: 0,08-2,37; p 0,345), y anticoagulación (OR 12,09; IC: 1,05-138,79; p 0,045) (Tabla 28).

**Tabla 28. Regresión logística múltiple para evento en extremidades inferiores, modelo IDB.**

	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
<b>IDB medio</b>	<b>0,27</b>	<b>0,13-0,54</b>	<b>0,000</b>
<b>Insensibilidad</b>	0,45	0,08-2,37	0,345
<b>Anticoagulación</b>	<b>12,09</b>	<b>1,05-138,79</b>	<b>0,045</b>

A continuación introducimos sólo las variables significativas y ajustamos el modelo por las mismas características clínicas y demográficas utilizadas previamente (sexo, edad, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC).

Demostrándose que el IDB medio (x10) (OR 0,19; IC: 0,07-0,49; p 0,001) se relacionan de forma independiente con la aparición de eventos en EEII (Tabla 29).

**Tabla 29. Regresión logística múltiple para evento en extremidades inferiores, modelo IDB, ajustado por variables clínicas y demográficas.**

	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
<b>IDB medio (x10)</b>	<b>0,19</b>	<b>0,07-0,49</b>	<b>0,001</b>
<b>Anticoagulación</b>	8,03	0,26-241,88	0,230

Ajustado por sexo, edad, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC.

#### 4.4.3.C) MODELO PA

Realizamos un modelo de regresión logística múltiple con la PA media (OR 0,88; IC: 0,82-0,94; p 0,000), insensibilidad (OR 2,70; IC: 0,46-15,90; p 0,270) y anticoagulación (OR 34,69; IC: 2,13-564,38; p 0,013) (Tabla 30).

**Tabla 30. Regresión logística múltiple para evento en extremidades inferiores, modelo PA.**

	OR	IC	p
PA media	<b>0,88</b>	<b>0,82-0,94</b>	<b>0,000</b>
Insensibilidad	2,70	0,46-15,90	0,270
Anticoagulación	<b>34,69</b>	<b>2,13-564,38</b>	<b>0,013</b>

Tras ajustar el modelo por las variables sexo, edad, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media e IMC, sólo la PA media (OR 0,82; IC: 0,72-0,95; p 0,007) se relaciona de forma independiente del resto de características del paciente con los eventos en extremidades inferiores (Tabla 31).

**Tabla 31. Regresión logística múltiple para evento en extremidades inferiores, modelo PA, ajustado por variables clínicas y demográficas.**

	OR	IC	p
PA medio	<b>0,82</b>	<b>0,72-0,95</b>	<b>0,007</b>
Anticoagulación	1769,17	0,49-6287784,05	0,073

Ajustado por sexo, edad, años de evolución de la diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial, HbA1c media, IMC.

#### 4.4.4 Evento coronario

Realizamos un análisis univariante para valorar la relación entre la aparición de evento coronario y las siguientes variables: sexo, edad, años de evolución de la diabetes, HTA, dislipemia, HbA1c media, HbA1c estudio, PCR, fibrinógeno, adiponectina, anticoagulación, IMC, ITB medio, IDB medio, PA media, VPS carótida interna y el GIMC, no resultando ninguna significativa (Tabla 32).

**Tabla 32. Análisis univariante variable dependiente evento coronario.**

	No evento coronario (n= 65)	Evento coronario (n= 16)	OR	IC	p
<b>Sexo</b>					
Varones	48/65 (73,8%)	12/16 (75%)	0,94	0,27-3,32	0,925
Edad (años)	64,97 ± 9,16	66,56 ± 9,23	1,02	0,96-1,08	0,531
Duración de la diabetes (años)	13,47 ± 9,39	13,19 ± 8,53	0,99	0,94-1,06	0,912
HTA	44/65 (15,4%)	11/16 (6,3%)	1,05	0,32-3,41	0,935
Dislipemia	54/65 (83,1%)	14/16 (87,5%)	1,42	0,48-1,55	0,667
Microalbuminuria actual positiva	14/65 (21,5%)	6/16 (37,5%)	2,18	0,68-7,06	0,191
Anticoagulación	10/65 (15,4%)	1/16 (6,3%)	0,37	0,04-3,09	0,357
HbA1c media (%)	7,0 ± 1,0	6,7 ± 0,7	0,73	0,39-1,38	0,337
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,73 ± 4,43	31,62 ± 5,74	1,04	0,93-1,16	0,493
Índice cintura cadera	0,99 ± 0,07	0,99 ± 0,07	2,32	0,00-4633	0,828
PCR (mg/dl)	1,92 ± 1,75	1,71 ± 1,33	0,91	0,64-1,31	0,644
Fibrinógeno (mg/dl)	416,1 ± 76,0	381,9 ± 82,5	0,99	0,99-1,00	0,125
Adiponectina (µg/ml)	10,9 ± 8,2	11,9 ± 5,9	1,01	0,95-1,08	0,631
ITB medio	1,01 ± 0,28	0,98 ± 0,15	0,65	0,08-5,53	0,694
IDB medio	0,59 ± 0,21	0,67 ± 0,17	7,35	0,48-112,76	0,152
PA media (mmHg)	74 ± 27,47	86,40 ± 27,04	1,02	0,99-1,03	0,114
VPS carótida interna (cm/seg)	78,17 ± 29,74	80,53 ± 24,66	1,71	0,30-9,36	0,554
GIMC (mm)	0,95 ± 0,13	0,91 ± 0,13	0,25	0,00-5,60	0,246

Los datos se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje.

## **4.5 Índice tobillo brazo, índice dedo brazo y PA del primer dedo del inicio del seguimiento como predictores de aparición de eventos macrovasculares**

Se valora la asociación de los valores iniciales de ITB, IDB, PA del primer dedo, con la aparición posterior durante el seguimiento de eventos macrovasculares (sin distinguir de qué tipo se trata).

Durante el seguimiento 16 pacientes (19,7%) presentaron un evento coronario, 2 pacientes (2,5%) tuvieron un ACVA, y 8 pacientes (9,9%) tuvieron evento en EEII, teniendo 2 de ellos un segundo evento.

El tiempo medio de seguimiento hasta la aparición de un evento fue de 25,1 ( $\pm$  19,5) meses.

Realizamos un modelo para cada variable.

### **4.5.1 Modelo ITB**

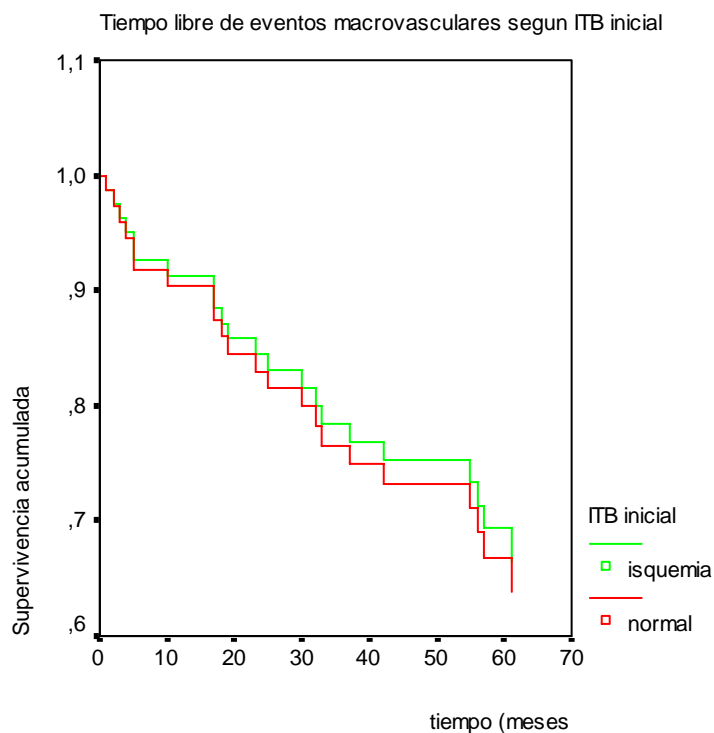
47 pacientes tenían un ITB normal y 31 pacientes un ITB patológico.

Valoramos la asociación del valor inicial patológico de ITB y la aparición posterior de eventos macrovasculares.

El análisis resultó no significativo (Hazard ratio (HR) 0,91; IC: 0,38-2,17; p 0,828).

(Gráfico 5).

## GRÁFICO 5. Regresión de Cox ITB inicial.



### N pacientes

<b>ITB normal</b>	<b>47</b>	<b>42</b>	<b>36</b>	<b>33</b>	<b>29</b>	<b>25</b>	<b>14</b>
<b>ITB patológico</b>	<b>31</b>	<b>24</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>10</b>

### 4.5.2 Modelo IDB

36 pacientes tenían un IDB normal y 37 pacientes un IDB patológico.

Valoramos la asociación entre el valor inicial patológico de IDB y la aparición posterior de eventos macrovasculares (HR 2,77; IC: 1,05-7,32; p 0,039).

Ajustamos posteriormente el modelo por las siguientes variables: sexo, edad al inicio del seguimiento, años de diabetes al inicio del seguimiento, HTA, dislipemia, tabaquismo y HbA1c inicial. Resultando que el IDB patológico nos predice de forma



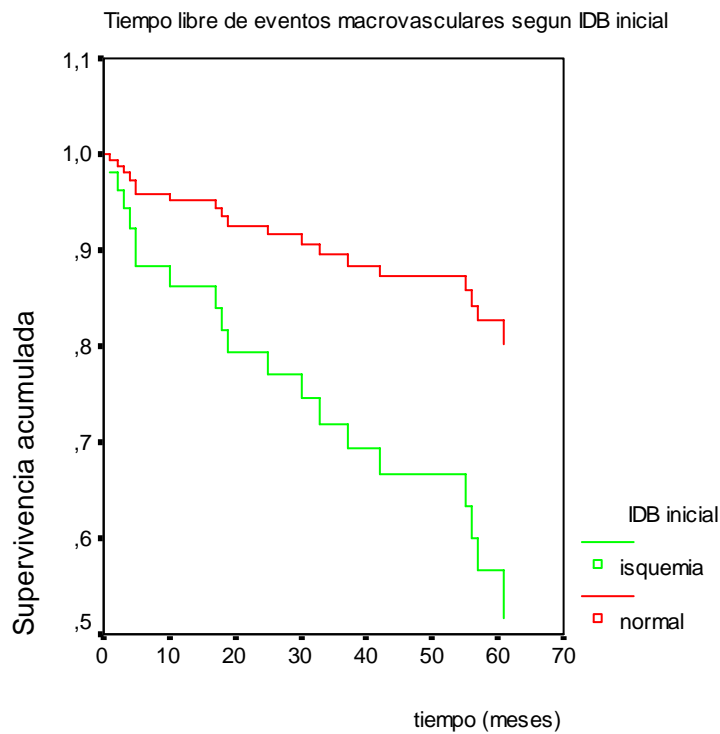
independiente al resto de características del paciente la aparición posterior de eventos macrovasculares (HR 2,98; IC: 1,05-8,43; p 0,039). (Tabla 33 y gráfico 6).

**Tabla 33. Regresión de Cox Índice dedo brazo ajustado.**

	HR	IC	p
<b>IDB inicial</b>	<b>2,98</b>	<b>1,05-8,43</b>	<b>0,039</b>

Ajustado por sexo, edad al inicio del seguimiento, años de diabetes al inicio del seguimiento, HTA, dislipemia, tabaquismo y HbA1c inicial. (HR= Hazard ratio).

**GRÁFICO 6. Regresión de Cox IDB inicial ajustado.**



**N pacientes**

<b>IDB normal</b>	<b>36</b>	<b>32</b>	<b>31</b>	<b>28</b>	<b>25</b>	<b>23</b>	<b>14</b>
<b>IDB patológico</b>	<b>37</b>	<b>28</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>17</b>	<b>14</b>	<b>8</b>

### 4.5.3 Modelo PA

50 pacientes tenían la PA del primer dedo mayor de 50 mmHg y 23 pacientes menor de 50 mmHg.

Valoramos la asociación entre el valor inicial de PA en el primer dedo del pie y la aparición posterior de eventos macrovasculares (HR 3,43; IC: 1,38-8,47; p 0,008).

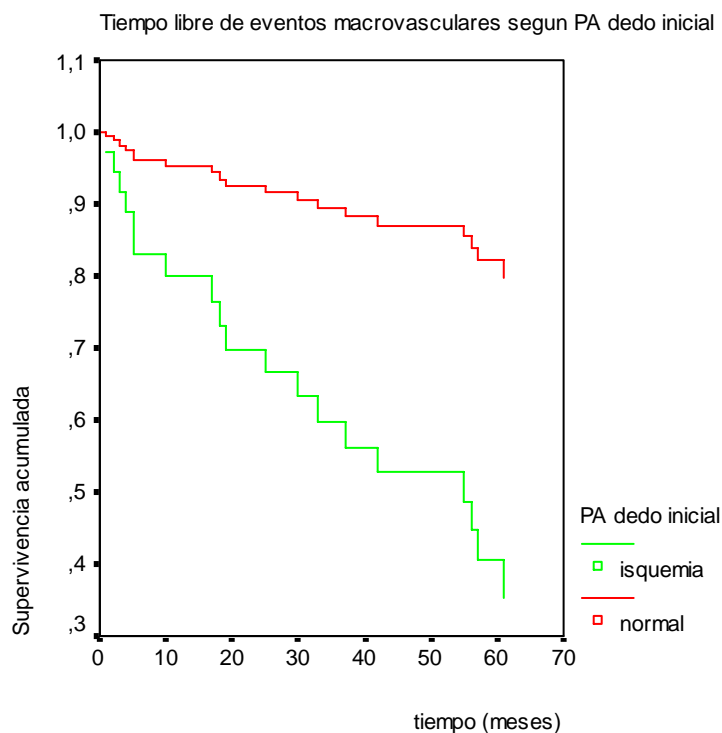
Ajustamos el modelo por las variables: sexo, edad al inicio del seguimiento, años de diabetes al inicio del seguimiento, HTA, dislipemia, tabaquismo y HbA1c inicial, resultando que la PA del primer dedo menor de 50 mmHg nos predice de forma independiente al resto de características del paciente la aparición posterior de eventos macrovasculares (HR 4,60; IC: 1,57-13,48; p 0,005). (Tabla 34 y gráfico 7).

**Tabla 34. Regresión de Cox PA primer dedo ajustado.**

	HR	IC	p
PA inicial (mmHg)	4,60	1,57-13,48	0,005

Ajustado por sexo, edad al inicio del seguimiento, años de diabetes al inicio del seguimiento, HTA, dislipemia, tabaquismo y HbA1c inicial

**GRÁFICO 7. Regresión de Cox PA primer dedo inicial ajustado.**



**N pacientes**

PA normal	50	45	41	38	33	29	17
PA patológico	23	15	12	10	9	8	5

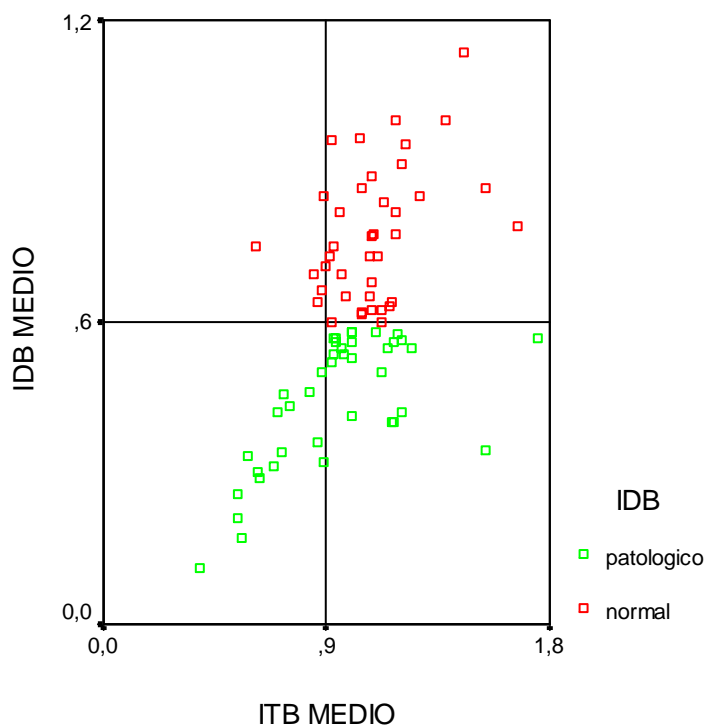
**4.5.4 Concordancia ITB-IDB**

Finalmente se valora la concordancia entre el valor del índice tobillo brazo y el del índice dedo brazo mediante el índice kappa. Resultando una débil concordancia significativa. (k 0,292; p 0,005). (Tabla 35 y gráfico 8)

**Tabla 35. Concordancia entre el ITB y el IDB.**

	ITB NORMAL (0,90-1,30)	ITB PATOLOGICO (< 0,90)
IDB NORMAL ( $\geq 0,60$ )	31	5
IDB PATOLOGICO (< 0,60)	22	17

**GRÁFICO 8. Concordancia entre el ITB y el IDB.**



#### **4.6 Relación del cambio en la situación arterial periférica valorada con el ITB, IDB y PA del primer dedo con la aparición de eventos durante el seguimiento.**

En 78 pacientes se realizaron las 2 mediciones del ITB y 32 pacientes (41%) presentaron empeoramiento del ITB inicial. En 73 pacientes se realizaron las 2 mediciones del IDB, y 35 pacientes (47,9%) tuvieron empeoramiento del IDB inicial y en 21 pacientes (28,8%) disminuyó la PA en primer dedo inicial. Según estos datos el 64,2% de los pacientes ha presentado durante el seguimiento, empeoramiento de alguno de los índices utilizados para valorar la situación arterial periférica.

Clasificamos a los pacientes para cada variable en 2 categorías: empeoramiento del índice o no empeoramiento.

Durante el seguimiento 16 pacientes (19,7%) presentaron un evento coronario, 2 pacientes (2,5%) tuvieron un ACVA y 8 pacientes (9,9%) tuvieron evento en EEII, teniendo 2 de ellos un segundo evento.

A) Comparamos las características clínicas y demográficas en los pacientes con y sin empeoramiento de la situación arterial periférica y no se encuentran diferencias significativas (Tabla 36).

**TABLA 36. Características clínicas y demográficas según empeoramiento de situación arterial periférica.**

	No empeoramiento de situación arterial periférica (n=29)	Empeoramiento de situación arterial periférica (n=52)	OR	IC	p
Edad (años)	64,7 ± 9,6	65,6 ± 8,9	0,99	0,95-1,04	0,705
Duración de la diabetes (años)	14,7 ± 9,9	12,7 ± 8,8	0,96	0,92-1,01	0,377
HbA1c inicial (%)	7,6 ± 1,5	7,7 ± 1,7	1,01	0,76-1,35	0,931
HbA1c media (%)	7,1 ± 0,9	6,8 ± 0,9	0,71	0,44-1,16	0,168
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,1 ± 5,2	30,3 ± 4,6	0,92	0,83-1,02	0,124
<b>Sexo</b>					
Varones	19/29 (65,5%)	41/52 (78,8%)	0,53	0,10-2,63	0,353
HTA	22/29 (65,9%)	33/52 (63,5%)	1,63	0,46-5,74	0,252
Dislipemia	25/29 (86,2%)	43/52 (82,7%)	0,76	0,21-2,74	0,680
Tabaquismo	18/29 (62,1%)	32/52 (61,5%)	0,49	0,12-1,96	0,962
GIMC (mm)	0,94 ± 0,12	0,94 ± 0,14	1,10	0,03-34,40	0,957

Los datos se expresan en media ± desviación estándar y porcentaje.

B) Realizamos un análisis univariante con cada variable para valorar si el empeoramiento en la situación arterial periférica se relaciona con la aparición de cualquier evento macrovascular, sin distinguir de que tipo, durante el seguimiento.

Ni el empeoramiento en el ITB, ni en el IDB, ni en la TA del primer se relaciona de forma significativa con la aparición de eventos (Tabla 37).

**TABLA 37. Análisis univariante relación de la aparición de eventos macrovasculares con el empeoramiento de la situación arterial periférica.**

	No evento macrovascular	Evento macrovascular	OR	IC	p
<b>Empeoramiento de ITB</b>	20/45 (44,4%)	12/33 (36,4%)	0,80	0,32-1,99	0,632
<b>Empeoramiento de IDB</b>	20/43 (46,5%)	15/30 (50 %)	1,23	0,48-3,16	0,664
<b>Empeoramiento de PA</b>	11/43 (25,6%)	10/30 (33,3%)	1,53	0,55-4,28	0,416

C) Cuantificamos el grado de deterioro de la situación arterial periférica como el % de pérdida del valor inicial de cada índice.

Realizamos un análisis univariante para valorar si el mayor o menor deterioro en cada índice se relaciona con la aparición de cualquier evento macrovascular, sin distinguir de que tipo, durante el seguimiento.

Ni el grado de deterioro del ITB, del IDB ni de la PA del primer dedo se relacionan con la aparición de eventos durante el seguimiento (Tabla 38).

**TABLA 38. Análisis univariante relación de la aparición de eventos macrovasculares con el grado de empeoramiento de la situación arterial periférica.**

	No evento macrovascular (n= 48 )	Evento macrovascular (n= 33)	OR	IC	p
<b>Grado de deterioro del ITB (%)</b>	14,6 ± 14,3	18,6 ± 14,8	1,02	0,97-1,07	0,426
<b>Grado de deterioro del IDB (%)</b>	20,3 ± 12,0	21,1 ± 15,3	1,00	0,95-1,06	0,871
<b>Grado de deterioro de la PA (%)</b>	25,9 ± 10,5	28,1 ± 13,6	1,02	0,94-1,09	0,667

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1 Características de la muestra**

Los pacientes con diabetes presentan un alto riesgo de complicaciones macrovasculares. En la práctica clínica, nos encontramos con frecuencia a pacientes que, tempranamente en la evolución de su diabetes, han presentado un evento cardiovascular mayor. Este hecho puede explicarse por la propia evolución de la enfermedad o por un inadecuado tratamiento y cuidado de la misma. En otras ocasiones en el momento de aparición del primer evento cardiovascular es cuando se realiza el diagnóstico de diabetes.

Éste es nuestro punto de partida, en este estudio nos centramos en una población que tiene como antecedente haber presentado un evento coronario, que en muchos casos no llevan demasiados años de evolución de la DM2 (en nuestra población alrededor del 50% de los pacientes llevan menos de 6 años de enfermedad) y que además en un alto porcentaje tienen también asociados otros factores de riesgo cardiovascular (casi el 70% son hipertensos, el 84 % tienen dislipemia y alrededor de un 60% son o han sido fumadores).

Por lo tanto se trata de unos sujetos que tienen una enfermedad arterioesclerótica avanzada y que se encuentran en una fase de prevención terciaria. Además todos los pacientes siguen múltiples tratamientos farmacológicos (antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregación, anticoagulación).

Se han realizado múltiples estudios para valorar la incidencia de complicaciones cardiovasculares y los factores de riesgo asociados a esas complicaciones en los pacientes con diabetes. En algunos casos, en la población de estudio se incluyen pacientes con y sin diabetes (50, 52, 100), en otras ocasiones sólo pacientes con

diabetes con o sin enfermedad cardiovascular previa (15,49) y en otros se incluyen pacientes con DM2 que no han presentado todavía ningún evento cardiovascular (26,108, 109, 110). El planteamiento en todos estos casos es diferente al nuestro.

En nuestro estudio, hemos seleccionado a los pacientes con DM2 y enfermedad coronaria establecida por ser una población que tenemos bien caracterizada, con una consulta específica y un seguimiento muy estrecho. Además, aunque existen múltiples publicaciones que relacionan enfermedad coronaria y diabetes (26, 52, 111), rara vez se ha evaluado como población diana únicamente a aquellos pacientes con diabetes que ya han tenido un evento coronario.

## **5.2 Correlación entre la ecografía doppler, ITB e IDB.**

Muchos trabajos han valorado la utilidad del ITB en la valoración del riesgo cardiovascular (86-92) otros tantos la utilidad de la ecografía de TSA (68-74).

Cuando se ha estudiado la utilidad de la ecografía de TSA para valorar el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabéticos, el parámetro utilizado para establecer un valor pronóstico ha sido el grosor de la íntima media carotídea (GIMC), sin que se haya analizado la utilidad de otros parámetros que se miden en la misma (109,110,112).

Pocos estudios analizan simultáneamente la utilidad de la ecografía de TSA y los ITB-IDB (76, 82, 99, 100, 101) y, rara vez se ha utilizado el IDB (99) a pesar de que en pacientes con diabetes podemos corroborar su mayor relevancia (34,35,36). Menos trabajos aún han evaluado la correlación entre los resultados de la exploración en dos territorios vasculares.



En nuestro estudio, además del GIMC, hemos analizado otros parámetros de la ecografía doppler de TSA, y hemos encontrando que tanto el GIMC como el índice de resistencia en carótida interna (IRCI) y la velocidad pico sistólica en carótida interna (VPSCI) se correlacionan con el IDB, pero no con el ITB. Adicionalmente, la VPSCI se correlaciona con la PA del primer dedo. La asociación más potente, entre el VPSCI y el IDB, es además independiente de las características clínicas y demográficas del paciente. Nuestros resultados indican que la isquemia arterial más distal en extremidades inferiores y la estenosis de carótida interna tienen un curso paralelo en los pacientes con diabetes y enfermedad coronaria establecida.

En la literatura se ha demostrado la relación del ITB con el GIMC en varios estudios, en el Rancho Bernardo Study (100) realizado en población general donde tan solo un 6 % de los individuos tenían DM se demostró que los pacientes con mayor GIMC presentaban además una disminución significativa de ITB. McDermott et al (82) vieron en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que el menor ITB se asocia con la presencia de arterioesclerosis a nivel coronario y carotideo, objetivada con la medición del calcio coronario y el GIMC. Confirmándose esos resultados en pacientes con DM2 en el estudio de Hayashi et al (101) que vieron que un ITB menor y un GIMC aumentado se relacionaban con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, pero que esa relación era más fuerte si estaban alteradas ambas pruebas, por lo que defendían la realización de ambas.

Un único estudio, el trabajo de Long (99), a pesar de incluir también pacientes sin diabetes y algunos sin enfermedad cardiovascular establecida, se aproxima metodológicamente al nuestro, ya que utiliza la velocidad de flujo y las características de la imagen para evaluar las carótidas y el ITB y el IDB para evaluar la enfermedad vascular periférica. Comparan la severidad de la afectación en la región carotídea y en

extremidades inferiores y al igual que nosotros, encuentras una correlación entre ambos territorios vasculares.

Los resultados obtenidos son congruentes con el hecho de que la arterioesclerosis es un proceso sistémico y por tanto es frecuente la afectación simultánea de distintos territorios arteriales. Dado que lo que analizamos es la severidad de la afectación vascular a dos niveles, es esperable encontrar una asociación más débil que si analizáramos la prevalencia de afectación a los dos niveles. Siendo este hecho claro reflejo de que la enfermedad arterioesclerótica es un proceso dinámico y por tanto el grado de afectación varía de unas zonas a otras. Otro hecho a tener en cuenta es que se están utilizando técnicas no invasivas para la valoración del grado de afectación.

En nuestro estudio, solamente la VPSCI y no otros parámetros de la ecografía de TSA, nos sirve para correlacionar la afectación de la carótida con otros territorios arteriales, es congruente con el hecho de que dicha velocidad es el parámetro que de forma habitual se utiliza para valorar la estenosis carotídea (60) y por tanto es el que mejor refleja la alteración del flujo. Además los estudios en los que otros parámetros de la ecografía de TSA (82, 100, 101), concretamente el GIMC, se relacionan con la enfermedad vascular periférica se han realizado en pacientes con una enfermedad arterioesclerótica menos avanzada, en algunos casos ni siquiera tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular. Podríamos afirmar que en los pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida tiene más relevancia valorar la estenosis carotídea midiendo la VPSCI, que medir la afectación carotídea con el GIMC, al menos al tratar de correlacionarlo con la afectación en otros territorios arteriales.

Por otro lado, el que los resultados de la ecografía doppler de TSA se correlacionen con el IDB y no con el ITB, indicaría que la enfermedad arterial periférica más distal guarda

una mejor correlación con la afectación carotídea, y nos orienta a que la medición del IDB sea quizá mejor técnica para reflejar la situación arterial en el paciente con diabetes y cardiopatía isquémica establecida. Coincidiendo además con estudios previos, en los que el ITB queda en un segundo plano (34-36).

### **5.3 Características del paciente según el valor del ITB e IDB**

Al valorar la relación del índice tobillo brazo con las características clínicas y demográficas del paciente con diabetes, no encontramos diferencias significativas entre los pacientes con ITB normal y patológico.

En la literatura si que se han visto diferencias, en el caso del estudio ARTPERT/PERTART (85) que se realizó sobre población general, encontraron que los pacientes con un menor ITB eran significativamente de mayor edad y con otros FRCV asociados como HTA, tabaquismo y DM.

La situación vascular tan concreta de los pacientes de este estudio, todos ellos con enfermedad arterioesclerótica conocida, al menos a nivel coronario, puede hacer que se pierda la asociación del ITB a determinadas características del paciente como la edad o los factores de riesgo cardiovascular asociado. A este hecho se puede añadir el número limitado de pacientes en nuestro estudio. Es posible además, que en el paciente con diabetes el ITB tenga un valor limitado como indicador de enfermedad vascular. Así, en nuestro estudio si que hemos encontrado diferencias en las características de los pacientes con IDB normal o patológico, apoyando de nuevo la mayor utilidad de este indicador para los pacientes con diabetes y enfermedad arteriosclerótica avanzada.

En nuestro caso, existe una elevación de dos marcadores de inflamación, PCR y fibrinógeno, en los pacientes con peor situación vascular periférica evidenciada por un

IDB patológico. Dada la importancia que ha adquirido en los últimos tiempos al papel de la inflamación en el desarrollo de la arterioesclerosis y en general su implicación en el riesgo cardiovascular, se han realizado múltiples estudios para conocer el valor de los marcadores de inflamación en el riesgo cardiovascular. Así, es bien conocido el valor de la PCR como predictor de eventos vasculares mayores (10,11,107). Nuestros resultados coinciden con el estudio de Aso et al (15) en el que estudiaron a 103 pacientes con diabetes tipo 2. Al analizar el valor de distintos marcadores de inflamación, entre ellos la PCR y el fibrinógeno, encontraron igualmente una mejor asociación de de estos parámetros con el IDB que con el ITB.

Además en nuestro estudio, los pacientes con IDB patológico son con mayor frecuencia del sexo femenino y presentan mayor GIMC. Se había descrito la relación del GIMC con el ITB, demostrándose que los pacientes con peor ITB presentaban un mayor engrosamiento de la íntima carotídea, (82, 101) pero dada la poca frecuencia con la que se hacen este tipo de estudios utilizando el IDB, no hemos encontrado en la literatura la relación de este índice con la afectación de las carótidas objetivada con el GIMC. Nuestros resultados indicarían por lo tanto que también podría utilizarse el IDB como indicador del estado de la carótida.

En cuanto a la mayor frecuencia de mujeres con IDB patológico, es probable que el coste de la diabetes en la mujer sea mayor. Sabemos, no sólo la importancia de la diabetes en el riesgo cardiovascular, si no que además ese riesgo esta condicionado por el sexo del individuo. En el trabajo de Haffner et al (113), pusieron de manifiesto que los pacientes con DM sin antecedente de cardiopatía isquémica presentan el mismo riesgo de IAM que los pacientes sin DM que ya han tenido un IAM. A raíz de estos resultados, otros estudios quisieron valorar si el peso de la diabetes en el riesgo cardiovascular era igual en ambos sexos. Así, Hu et al (47) vieron que la presencia de

diabetes reducía la ventaja del sexo femenino sobre el masculino en cuanto a riesgo cardiovascular, incluso igualándoles prácticamente con los varones en cuanto a la mortalidad de origen coronario (47). Encontraron que el riesgo relativo de muerte de origen cardiovascular es mayor en las mujeres con diabetes que en los hombres con diabetes (comparado con las mujeres y los hombres sin diabetes respectivamente). Además como en estudios previos (114) las mujeres con diabetes tenían más riesgo de evento cardiovascular que las mujeres con antecedente de IAM pero sin DM, a diferencia de los varones en los que la el antecedente de cardiopatía isquémica era el mayor factor de riesgo cardiovascular. A esto habría que añadir que son varios los trabajos que han puesto de manifiesto que los factores de riesgo cardiovascular están peor controlados en las mujeres, especialmente el perfil lipídico (115,116).

Si nos centramos únicamente en el caso de la enfermedad arterial periférica la edad es determinante, se sabe que la prevalencia de la EAP es mayor en los varones, sin embargo a partir de los 70 años esa prevalencia aumenta progresivamente en las mujeres, llegando a igualarse a los 80 años e incluso ser superior en el sexo femenino a partir de los 85 años (117). Llama la atención además que la EAP es con mayor frecuencia asintomática en las mujeres (118), esto es congruente con los datos de nuestro estudio en los que las mujeres presentan con mayor frecuencia alteración de la sensibilidad en EEII (38,1% vs 26,7%). Además en nuestro caso, las mujeres son de mayor edad ( $68,6 \pm 9,9$  vs  $64,1 \pm 8,6$  años) con mayor duración de la diabetes (16,8 vs 12,2 años), un mayor % tienen HTA (85,7% vs 61,7%) y además presentan peor control glucémico (HbA1c 7,3 vs 6,8 %).

Tras la realización del análisis multivariante se confirma que los pacientes con enfermedad arterial periférica objetivada por el IDB son con mayor frecuencia mujeres

y además tienen mayor afectación carotídea reflejada por un mayor engrosamiento de la íntima carotídea

A la vista de los resultados obtenidos parece que el IDB podría ser mejor parámetro que el ITB para reflejarnos la situación vascular en pacientes con diabetes y enfermedad arteriosclerótica avanzada ya que se relaciona mejor con las características del paciente.

#### **5.4 Características del paciente según el GIMC y la VPSCI**

Al comparar las características de los pacientes según el valor de velocidad pico sistólica en carótida interna (VPSCI), resulta que los pacientes con mayor VPSCI son aquellos con peor control glucémico objetivado por el valor de HbA1c actual, independientemente de cómo sean el resto de características clínicas y demográficas del paciente.

Como sabemos, en la DM existe una enfermedad arteriosclerótica generalizada (9). Provocado por la propia diabetes y por los factores de riesgo que suele presentar asociados, se produce un daño progresivo en la pared arterial (1,9). Una de las entidades clave de ese daño vascular es la hiperglucemia, por lo tanto es lógico pensar como ocurre en nuestro estudio que aquellos pacientes con peor control metabólico de su diabetes, presenten un peor estado de las arterias, en nuestro caso lo objetivamos a nivel de la carótida interna midiendo la velocidad pico sistólica.

No hemos encontrado en la literatura trabajos que relacionen expresamente el valor de la HbA1c con la velocidad pico sistólica en carótida interna, sin embargo coincidimos con otros estudios (119-121), que valorando otros parámetros de la ecografía doppler de TSA, llegan a los mismos resultados. Se ha visto que tanto en jóvenes como adultos con diabetes tipo 2 un peor control glucémico se relaciona con una mayor afectación del

territorio carotídeo, que se refleja por un mayor engrosamiento de la íntima media o mayor presencia de placas de ateroma. (119-121). Du et al (120) afirman sin embargo que la influencia de la HTA en el daño a nivel de la carótida es más relevante.

En la literatura el parámetro de la ecografía de TSA más estudiado en el ámbito del riesgo cardiovascular es el grosor de la íntima media carotídea (GIMC).

En nuestro estudio el GIMC se relaciona únicamente de forma significativa e independientemente del resto de características, con la edad del paciente. Los pacientes de mayor edad son los que presentan un mayor engrosamiento de la íntima media carotídea.

En los últimos tiempos el GIMC ha surgido como una nueva herramienta para valorar el riesgo cardiovascular del paciente con DM. Se sabe que el grosor de la íntima media carotídea aumenta progresivamente con la edad (66,122). Además en la literatura los factores que se han demostrado asociados al GIMC son el sexo masculino, el tabaco, la HTA, o la presencia de diabetes (123). Por lo tanto la progresión del GIMC estaría asociada a la existencia de FRCV.

En nuestros resultados, por lo tanto, sí que hay una concordancia con la literatura en cuanto a la influencia de la edad en la progresión del grosor de la íntima media carotídea. La falta de relación con otros factores de riesgo clásicos podría atribuirse a que en nuestros pacientes, al ser de alto riesgo cardiovascular, se han tomado medidas para controlar esos FRCV y el único no controlable lógicamente es la edad. Así, están tomando distintos fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes, y antiagregantes, y por tanto está amortiguada la acción de esos factores sobre la pared arterial. Está demostrado que la intervención terapéutica en el paciente con DM2 disminuye la progresión del GIMC, su medición se ha utilizado para valorar la eficacia de distintos

tratamientos en algunos ensayos clínicos y valorar la respuesta de la arterioesclerosis a distintos tratamientos (77-81).

Tras un programa intensivo de modificación del estilo de vida en pacientes con DM2 se demostró una disminución significativa del GIMC tras 6 meses de intervención. En este caso además el valor de HbA1c, la glucosa en ayunas y la glucosa posprandial se relacionaron también con el cambio en el GIMC (124). La pioglitazona demostró una gran disminución del GIMC independiente del control glucémico, en un estudio realizado tras 12-24 semanas de tratamiento comparado con glimepirida en 173 pacientes con DM2 (78). También la metformina ha demostrado una disminución en la progresión de la íntima media carotídea en los pacientes con diabetes (79).

En cuanto a los antihipertensivos por ejemplo en el estudio de Hosomi et al (80) realizado en 98 pacientes con DM2 tratados con enalapril durante 2 años se observó una reducción significativa del grosor de la carótida común frente al grupo control de  $0,01 \pm 0,004$  mm al año.

La acción de la antiagregación sobre el GIMC también ha sido estudiada. Kodama et al (81) estudió en 150 pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular previa el efecto de bajas dosis de aspirina sobre la íntima media carotídea observándose una reducción del grosor de hasta el 50 % en respecto al grupo control.

Por lo tanto según los resultados obtenidos, en los pacientes con DM2 y enfermedad arterioesclerótica avanzada que ya están multitratados, sólo el control glucémico influye en el deterioro de la pared arterial, al menos a nivel carotídeo, evidenciado por un aumento de la velocidad pico sistólica en carótida interna medida por ecografía doppler.



## **5.5 Relación de eventos macrovasculares con índices y ecografía de TSA y con las características clínicas y bioquímicas del paciente con diabetes tipo 2**

En el paciente con DM se presentan con mayor frecuencia que en la población general complicaciones cardiovasculares, por lo tanto es importante saber que características clínicas y demográficas de estos pacientes se relacionan con la aparición de estas complicaciones, siempre con la intención final de conseguir prevenirlas.

En nuestro estudio, durante el seguimiento 25 de los 81 pacientes (30,9%) tuvieron un evento cardiovascular mayor (evento coronario, ACVA o evento en EEII). El tiempo medio de seguimiento fue de 25,1 ( $\pm$  19,5) meses. Además en la historia previa a la llegada a consulta 3 pacientes habían tenido un ACVA, 7 pacientes un evento en EEII y todos un evento coronario.

Estos resultados difieren de otros estudios en los que también se valoraba la recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2. En el trabajo de Giorda et al (28) realizado en más de 2700 pacientes con DM2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular, la recurrencia fue menor con un seguimiento más largo, y no todos los pacientes tenían antecedente de un evento coronario (sólo el 63%). Además eran de mayor edad que en nuestro caso, pero con menor tiempo de evolución de la DM2.

En nuestro estudio hemos querido valorar la relación entre la situación arterial objetivada con el ITB, IDB, PA y la ecografía doppler de TSA, y la aparición previa de eventos cardiovasculares mayores.

En la literatura está demostrado que aquellos pacientes que presentan un índice tobillo brazo patológico tienen con mayor frecuencia antecedentes de enfermedad coronaria y

cerebrovascular. En el estudio de Zheng et al (87) la prevalencia de enfermedad coronaria en los pacientes con un ITB  $<0,90$  era el doble que en los que tenían un ITB normal, y además la prevalencia de ictus era 4 veces mayor en los varones que tenían un ITB patológico. Suominen et al (125) también vieron que los pacientes con menor ITB tenían con mayor probabilidad historia de enfermedad coronaria. Ninguno de estos estudios se realizó en población exclusivamente con DM. No hemos encontrado sin embargo, estudios que directamente hayan valorado la relación del IDB con los eventos coronarios y cerebrovasculares. Pero Varatharajan et al (95) ya apuntaban en su trabajo que los pacientes con menor valor de presión arterial en el primer dedo del pie habían presentado con mayor frecuencia un accidente cerebrovascular.

En nuestro estudio, los pacientes con mayor grado de isquemia periférica, objetivada con un menor valor de ITB e IDB, o con mayor afectación carotídea tras la realización de la ecografía doppler de TSA, no han presentado con mayor frecuencia eventos coronarios ni eventos cerebrovasculares. El escaso número de pacientes que han presentado un accidente cerebrovascular (5 pacientes, 6,2%) dificulta lógicamente la posibilidad de encontrar diferencias significativas. En el caso de la relación con eventos coronarios, aunque la incidencia de éstos sea mayor (16 pacientes, 19,8%) tampoco hemos encontrado diferencias.

Sin embargo al analizar la aparición de complicaciones en extremidades inferiores (EEII), si que hemos encontrado diferencias relevantes. En el análisis univariante observamos que los pacientes con eventos en EEII presentan de forma significativa un menor valor del ITB, IDB y PA del primer dedo así como mayor insensibilidad en EEII. Los pacientes con eventos en EEII también están anticoagulados con mayor frecuencia, pero este dato puede ser atribuible a que estos pacientes con complicaciones en EEII

tienen una enfermedad arteroesclerótica más avanzada y presenten patologías intercurrentes que requieran de anticoagulación.

Dado que el ITB, IDB y PA, son todos métodos de valorar la enfermedad arterial periférica decidimos hacer un análisis por separado y al ajustar por la edad, los años de evolución de diabetes, la HTA, la HbA1c media, tabaquismo e índice de masa corporal confirmamos que independientemente del resto de características del paciente aquellos que presentan una disminución del ITB, IDB o la PA del primer dedo, han tenido con mayor frecuencia una complicación en EEII.

Además cuando valoramos el ITB también la insensibilidad incrementa de forma independiente el riesgo de una complicación en EEII. En la polineuropatía diabética se afectan característicamente la parte distal de las extremidades. La pérdida de sensibilidad en pies, favorece la aparición de microtraumatismos que pasan desapercibidos para el paciente, ésto unido a la frecuente afectación vascular condiciona la aparición de úlceras y lesiones que si no son tratadas a tiempo pueden llevar a la amputación (1). En muchas ocasiones por lo tanto las úlceras que se consideran de origen vascular tienen un componente mixto. Por todo ello es lógico pensar que la presencia de insensibilidad se asocie al riesgo de eventos en EEII. En el estudio de Martín-Fuentes et al (36) realizado en más de 250 pacientes con DM2, ya se evidenciaba que aquellos pacientes que habían presentado un evento en EEII presentaban con mayor frecuencia insensibilidad en pies.

Podemos concluir por tanto que en nuestros pacientes el deterioro de la situación arterial periférica objetivado con el ITB, IDB y PA se asocia con haber presentado un evento en EEII. Estos datos confirman los resultados ya obtenidos en uno de nuestros estudios previos en el que se demostró también que el menor valor del ITB, y de la PA del

primer dedo aumentaban de forma independiente el riesgo de complicaciones en EEII (35).

En cuanto a la ecografía doppler de troncos supraaórticos, ni el mayor engrosamiento de la íntima media carotídea ni el mayor grado de estenosis valorado con la VPSCI, se relacionan en nuestro estudio, con haber presentado algún tipo de evento cardiovascular (coronario, cerebrovascular o en extremidades inferiores).

En el caso del engrosamiento de la íntima media carotídea, esta falta de asociación podría ser atribuible como se mencionaba anteriormente a que quizá en nuestros pacientes el GIMC pierde valor por su situación de pacientes de alto riesgo y por la toma de fármacos que alteran el grosor de pared arterial. Además habría que considerar el engrosamiento de la pared arterial como la fase inicial de la enfermedad arterioesclerótica siendo la aparición de placas de ateroma una fase posterior. En nuestros pacientes en más del 90% se describen en la ecografía de TSA placas de ateroma, lo que nos indicaría que están ya en una fase más avanzada de la enfermedad arterioesclerótica y por tanto el GIMC quizá ya no es el mejor parámetro para valorar el riesgo de estos pacientes.

En la literatura si está demostrada la relación del GIMC con la existencia de complicaciones macrovasculares. Está bien definido como un marcador de arterioesclerosis que se correlaciona con la prevalencia e incidencia de enfermedad coronaria e ictus (72-75). Además es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares en el futuro y como se reseñó anteriormente se ha visto que está asociado a factores de riesgo cardiovascular clásicos (123). Su progresión está influenciada directamente por esos mismos factores de riesgo cardiovascular (67).

El GIMC es un marcador indirecto de la situación arterial en otras localizaciones. El que en algunos estudios se haya demostrado por ejemplo una débil relación con la

arterioesclerosis coronaria, podría ser debido más que a una limitación de la medición del GIMC, a la variabilidad en el desarrollo de la arterioesclerosis entre distintos territorios vasculares (122). Además el GIMC no sería solo reflejo de la arterioesclerosis sino también un reflejo de los cambios producidos en la pared arterial con la edad, esto es un hecho que hay que tener presente en el momento de su medición. Por otro lado en el estudio de Sharma et al (126) destacan que la utilidad del GIMC se ve limitada en pacientes que ya tienen enfermedad coronaria establecida, esto podría ser aplicable en nuestro caso.

Por último, no existe un protocolo estandarizado para la medición del GIMC, por lo que en muchas ocasiones la metodología utilizada por los distintos estudios no es comparable. Aún así, en el estudio de Iglesias del Sol et al (103), vieron que la medición en cualquiera de las localizaciones tenía el mismo valor pronóstico para eventos cardiovasculares.

En otros estudios en los que se realizó la ecografía doppler de TSA para valorar la estenosis carotídea (y no sólo el GIMC), también se observa la relación de la afectación carotídea con los eventos coronarios, así Ciccone et al (127) observan que la existencia de mayor estenosis carotídea se asociaba con isquemia miocárdica o en el estudio de Doonan et al (128) los pacientes en los que la ecografía doppler reflejaba una estenosis carotídea mayor del 60% asociaban con más frecuencia enfermedad coronaria con afectación del ventrículo izquierdo. Incluso en un estudio (129) encuentran que la estenosis carotídea valorada por ecografía doppler se asociaba con más frecuencia a enfermedad arterial periférica que a eventos coronarios. A diferencia de los estudios previamente comentados, en nuestro caso el grado de estenosis carotídea era menor

(sólo 7 pacientes tienen una estenosis  $\geq 50$  %) y una vez más estamos comparando con estudios que incluyen también pacientes sin diabetes.

Además, hemos querido valorar las diferencias entre algunas características clínicas y bioquímicas del paciente con DM2 con el hecho de haber presentado un evento coronario, cerebrovascular o en extremidades inferiores. El número limitado de pacientes, que aún siendo de alto riesgo, son pacientes que tienen controlados los factores de riesgo cardiovascular y un tiempo de seguimiento no excesivamente largo puede haber condicionado que no hayamos encontrado diferencias significativas.

Distintos autores si que han demostrado la relación de algunas características clínicas del paciente con DM2 con haber presentado un evento cardiovascular. Así, Asakawa et al (104) demostraron en su estudio la asociación de la neuropatía, los niveles de colesterol total y de complejo antitrombina III con la enfermedad arterial periférica. La edad, el c-HDL y el complejo antitrombina III con los eventos cerebrovasculares. Y solo se asoció con los eventos coronarios, pero únicamente en varones, los niveles de fibrinógeno. Giorda et al (28) valoraron que factores se asociaban con la recurrencia de eventos cardiovasculares mayores en general sin diferenciar de que tipo, resultado significativa la asociación con la edad, el sexo masculino y la hipertrigliceridemia.

También se ha demostrado la relación de los marcadores de inflamación con la enfermedad cardiovascular. Concretamente la proteína C reactiva de alta sensibilidad, ha demostrado su asociación con la aparición de eventos cardiovasculares mayores en el paciente con DM, Lee et al (10) vieron que los pacientes con mayor valor de PCR ( $> 0,21$  mg/dl) tenían un 77% más de riesgo de presentar cualquier evento que los que presentaba una PCR baja ( $< 0,08$  mg/dl). Se ha comprobado también que los pacientes con DM2 con antecedente de enfermedad cardiovascular presentan niveles

significativamente más altos de fibrinógeno comparado con los pacientes sin antecedentes. Demostrándose el fibrinógeno como marcador de enfermedad macroangiopática en el paciente con DM (15). En el metanálisis de Ernst et al (14) en el que no se analizaban sólo pacientes con DM2, también se demostró la relación del fibrinógeno con la aparición de infarto de miocardio e ictus.

En cuanto a la adiponectina, en el estudio de Rothenbacher et al (16) resultó una fuerte asociación entre los niveles bajos de adiponectina y la existencia de enfermedad coronaria. Kumada et al (23) afirmaron que en los pacientes con hipoadiponectinemia el riesgo de evento coronario se multiplicaba por dos. En el estudio de Schulze et al (24) realizado solo en DM2 confirman la asociación de un mayor nivel de adiponectina con un menor riesgo de enfermedad coronaria y que dicha asociación estaría mediada por el HDL colesterol y no por la influencia de la adiponectina sobre la glucemia o los marcadores inflamatorios. Resultados que ya apoyaban estudios previos (130,131).

En nuestros resultados los niveles de proteína C reactiva, fibrinógeno y adiponectina no se relacionan con haber presentado ningún tipo de evento cardiovascular. Además de que no en todos los pacientes se consiguió obtener la medición de estos parámetros, el número limitado de eventos cardiovasculares y el menor número de pacientes comparado con los estudios previos, cabe destacar que los valores de PCR y fibrinógeno en nuestros pacientes son menores que en los estudios previamente mencionados (15,16) y también el valor medio de adiponectina en nuestro estudio es mayor que en los previos (16,18). Nuestros resultados son concordantes con la literatura (25, 130, 131, 132) dado que unos valores más elevados de adiponectina se relacionarían con valores más bajos de los marcadores inflamatorios. Estos estudios destacan que la relación inversa de la adiponectina con los niveles de PCR y fibrinógeno es independiente del valor de HbA1c y del HDL-colesterol, lo que podría reflejar un efecto antiinflamatorio

de la adiponectina independiente del control glucémico y el perfil lipídico en el paciente con DM2 (25). Tampoco podemos distinguir si en los valores de estos parámetros influyen y en que medida los múltiples fármacos (hipolipemiantes, antihipertensivos y antiagregantes) que toman los pacientes, que de alguna manera disminuyen el estado inflamatorio presente en la diabetes. En cualquier caso hay que recordar que todos nuestros pacientes ya han presentado un evento cardiovascular mayor y por tanto solo podríamos afirmar con estos datos que los marcadores inflamatorios no se relacionarían con la recurrencia de complicaciones cardiovasculares en el paciente con DM2.

## **5.6 Factores predictores de eventos cardiovasculares mayores.**

Identificar a los pacientes de alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en ocasiones es un reto difícil ya que es frecuente que se encuentren asintomáticos.

En la literatura hay múltiples estudios que han analizado que factores son predictores de eventos cardiovasculares en el paciente con diabetes.

En un estudio realizado en más de 3000 pacientes con DM2 se observó que el sexo masculino, la edad y la utilización de insulina eran predictores independientes de la aparición de un evento cardiovascular en el seguimiento, en pacientes que ya habían tenido alguna complicación macrovascular previamente (28).

Mientras que el control glucémico medido por HbA1c se considera un factor fuertemente asociado a la aparición de complicaciones microvasculares en el paciente con DM (108, 133, 134) aunque parezca una relación evidente, la asociación de la HbA1c con el riesgo de complicaciones cardiovasculares genera más controversia (133). En el UKPDS hubo una reducción del 16% de infartos de miocardio ( $p$  0,052) en el grupo de tratamiento intensivo, comparado con el grupo de tratamiento convencional.



Aunque los resultados se encontraran en el límite de la significación estadística, el estudio proporcionó ya la evidencia de que el control glucémico podía ser un factor modificable para el riesgo de evento coronario en el paciente con diabetes (108).

La relación de la hiperglucemia por si misma con la existencia de ictus está menos establecida que la relación con la aparición de IAM (46). Sin embargo en ARIC study vieron que la HbA1c era un marcador de arterioesclerosis que se relacionaba directamente con el GIMC independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. Y se sabe que el GIMC es un predictor tanto de ictus como de IAM (121). En el estudio MESA (Multhi Etnic Study of Atherosclerosis) (102), se observó que el GIMC era sensiblemente mejor predictor de ictus que de enfermedad coronaria, también se observó que la medición del calcio coronario era mejor predictor de enfermedad cardiovascular pero dado que presenta más inconvenientes para su realización, defendían la utilidad del GIMC.

Otros factores que si que se han demostrado como predictores de ictus, son la hiperlipemia o el antecedente de IAM (55). También la existencia de microangiopatía es un marcador de riesgo de ACVA, apoyado por que se ha visto que la proteinuria, la retinopatía y la neuropatía autonómica aumentan el riesgo de ictus (46).

Como nuestros pacientes presentaban una medición del ITB, IDB, y PA al inicio y al final del seguimiento, son los únicos parámetros que hemos analizado mediante un modelo de regresión de Cox para saber su valor predictor de complicaciones cardiovasculares en nuestros pacientes.

Como en análisis previos, dado que tanto el ITB, IDB y la PA del primer dedo son todos parámetros para valorar la situación arterial periférica, preferimos realizar el análisis en tres modelos independientes para evitar interferencias entre las variables. Se realiza un modelo de regresión de Cox y tras ajustar por el sexo, edad, años de diabetes, HTA,

dislipemia, IMC, HbA1c inicial resulta que sólo el IDB y la PA del primer dedo nos predicen de forma independiente al resto de características del paciente la aparición de complicaciones cardiovasculares mayores de cualquier tipo. Los pacientes con IDB patológico tienen un riesgo casi tres veces superior de tener un evento cardiovascular, y tener un PA del primer dedo menor de 50 mmHg al menos cuadruplica el riesgo de tener una complicación macrovascular. El estudio nos refleja que los pacientes con menor IDB y PA tienen un tiempo libre de tener una nueva complicación vascular mucho menor.

En nuestros pacientes destaca que el ITB no nos predice la aparición de complicaciones cardiovasculares en el futuro y se reafirma el IDB como parámetro más fiable y que nos refleja mejor la situación vascular de los pacientes con DM2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Sabemos que en la literatura si se ha demostrado que el ITB es un marcador de arterioesclerosis sistémica y fuertemente asociado a la mortalidad de origen cardiovascular (89-92), aunque no haya sido así en nuestro caso. Existen múltiples estudios que analizan la utilidad del ITB para valorar la enfermedad arterial periférica (EAP) y para definir su papel predictor de eventos cardiovasculares (86-92).

Se ha demostrado la asociación de un ITB bajo con el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad, en pacientes con y sin antecedentes de complicaciones cardiovasculares (89). Está significativamente asociado al desarrollo de arterioesclerosis a nivel coronario y carotídeo (83). Un ITB < 0,9 se asocia a un riesgo de 2 a 3 veces más de eventos cardiovasculares y muerte (83). En el Edinburg Artery Study Cohort (90) el ITB bajo fue predictor del aumento del riesgo de infarto de miocardio fatal y de aumento del riesgo de mortalidad de origen cardiovascular en otros estudios, independiente de los factores de riesgo convencionales (86, 91, 92). En

algún estudio en el que no se analizó junto a los factores de riesgo clásico, un ITB patológico tenía una alta especificidad pero baja sensibilidad, para predecir eventos cardiovasculares, según ellos un ITB normal podría estar también asociado a futuras complicaciones y por tanto habría que valorar otros factores de riesgo (135). Además son varios los autores que apuestan también por modificar el punto de corte de lo que se considera un ITB normal. Ya que se ha visto que pacientes con ITB entre 0,9 y 1 podrían tener ya una arterioesclerosis marcada. (100,101)

Pero hay que tener en cuenta que todos estos estudios se han realizado en población general, y no se seleccionaron específicamente pacientes con DM2. Sabemos además que la validez del ITB se ve limitada en el paciente con diabetes por la frecuente calcificación y pérdida de elasticidad arterial en los vasos de EEII (33,34, 98). Incluso algunos autores, dada la limitada utilidad del ITB en el paciente con diabetes tipo 2 han propuesto su utilización conjunta con el GIMC y así mejorar su valor predictivo (101).

Hanssen et al (93) quisieron analizar si el valor pronóstico en el riesgo cardiovascular que tiene el ITB en población general era equiparable al que tiene en el paciente con DM. Tras un seguimiento de más de 17 años en pacientes con y sin DM2, vieron que, un ITB < 0,9 se asocia significativamente con mortalidad cardiovascular y de cualquier origen de igual modo en pacientes con y sin DM, independientemente de los factores de riesgo clásicos, también se obtenía el mismo resultado valorando el ITB como una variable continua. Sin embargo cuando el punto de corte del ITB es <1,1, la asociación con mortalidad cardiovascular y por otras causas es significativamente más débil en los pacientes con DM (93). En el estudio MERITO II (136) el ITB ya demostró una asociación más débil con la mortalidad cardiovascular en los pacientes con DM2, pero el tiempo de seguimiento fue de tan solo un año. Sin embargo en estudios previos como el de Resnick et al (137), se observó un aumento de la mortalidad tanto en el grupo de

pacientes con ITB  $< 0,9$  como de ITB  $> 1,4$ , independientemente de si tenían DM o no, destacaba que en el grupo de ITB  $> 1,4$  más del 65% de los pacientes tenían DM2.

Aunque nuestros resultados en cuanto al ITB quizá no son comparables con los estudios previamente mencionados ya que se trata, de estudios de mucha mayor potencia, con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento, el papel secundario del ITB encontrado en este estudio, concuerda con los resultados de nuestros trabajos previos donde se evidenciaba el IDB como mejor prueba para valorar la enfermedad arterial periférica y como predictor de complicaciones en EEII en los pacientes con DM2 (34,36). Los resultados actuales permiten confirmar la mayor validez del IDB como predictor de enfermedad vascular periférica y además ponen de manifiesto su papel como predictor de eventos cardiovasculares en general en pacientes con diabetes tipo 2, ampliando así su valor como prueba de cribado vascular en la diabetes.

## **5.7 Concordancia entre ITB e IDB**

Estamos hablando continuamente de la utilización del ITB e IDB en el paciente con DM2, y para la correcta utilización de los mismos hemos querido valorar la concordancia entre ellos.

Mediante el índice Kappa medimos la concordancia en nuestros pacientes entre el ITB y el IDB ( $k 0,292$ ;  $p 0,005$ ). Resultando una débil concordancia entre ambos.

Llama la atención que la desviación de esta relación se produce por los pacientes con ITB normal que presentan un IDB patológico (*gráfico 8 en material y métodos*). Hay que tener en cuenta que en este análisis están excluidos aquellos pacientes con ITB  $> 1,30$ , por lo tanto se han eliminado a pacientes con calcificaciones arteriales que provocarían una elevación del ITB por encima de 1,30 pero es imposible discernir si

parte de esos pacientes con ITB normal no tienen también esas calcificaciones y tengan también un valor falsamente elevado de ITB, aunque quede en un rango normal.

Este dato nos lleva una vez más a insistir en el papel relevante que tiene el IDB en la DM2, indicándonos tal vez que en estos pacientes el IDB sea de mayor utilidad y nos de una mejor valoración de la situación arterial periférica.

Aunque no hay estudios que analicen el papel del IDB para predecir eventos cardiovasculares en el paciente con DM, si se ha intentado demostrar continuamente la ventaja o no de la medición del IDB frente al ITB.

Aso et al (15) estudiaron en 103 pacientes con DM2 con y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, demostrando que marcadores de inflamación como el fibrinógeno y la PCR se asocian con el valor del IDB y no con el ITB.

También se ha valorado el papel de ambos índices para relacionar la enfermedad arterial periférica y la nefropatía. En un estudio realizado únicamente en pacientes con DM2, se ha demostrado que la disminución del IDB se asocia más fuertemente con la existencia de microalbuminuria o disminución del filtrado glomerular en el paciente con DM2, que el ITB (94).

Morimoto et al (97) estudiaron a pacientes con IRC en hemodiálisis, y vieron que el tener un ITB normal con IDB bajo, se relacionaba con la presencia de DM, el valor de HbA1c, y la ganancia de peso entre sesiones de diálisis.

Sin embargo la importancia de la medición del IDB a la hora de valorar el riesgo de complicación en EEII y de amputación está claramente demostrada. En el estudio de Varatharajan et al (95) realizado en más de 4000 pacientes con y sin DM2, un menor valor de PA del primer dedo se relaciona con mayor riesgo de amputación. En el estudio de Martín-Fuentes et (36) al realizado en 270 pacientes con DM2 se demostró que el

IDB y no el ITB predecía la aparición de complicaciones en EEII en el paciente con DM2 independientemente del resto de características del paciente.

Centrándose sólo en el paciente con DM se ha valorado en distintas ocasiones la ventaja de la utilización del IDB frente al ITB. Bundó et al (96) estudiaron la correlación entre el ITB y el IDB en los pacientes con DM2 y viéndose que existe una correlación entre ellos y que en aquellos pacientes con  $ITB > 1,40$  era mejor la utilización del IDB. De igual modo Martín-Borge et al (34) ya demostraron que existía una correlación lineal entre el ITB y el IDB, pero que esa correlación se perdía ante la existencia de calcificaciones arteriales, en este caso reflejadas por un  $ITB > 1,30$ . Brooks et al (98) intentaron dilucidar que prueba era mejor en el paciente con DM2, si el ITB o el IDB. Midieron ambos índices en 174 pacientes con DM2 y 53 controles. Los pacientes con DM eran de mayor edad, con mayor frecuencia de HTA y tabaquismo. Los pacientes con  $ITB > 1,3$  tenían mayor duración de la DM2. En cuanto a la relación del ITB y el IDB había una relación lineal, con un aumento progresivo del IDB según aumenta el ITB hasta el valor de 1,3 donde el IDB empieza a disminuir. Afirmando que es clara la indicación de la medición del IDB en aquellos pacientes con  $ITB > 1,30$ .

A pesar de la evidencia en los distintos estudios del papel del IDB, sigue generando controversia su utilización. Está demostrado que es frecuente en el paciente con DM, la calcificación de la media arterial. Clásicamente esto ha sugerido que en estos pacientes probablemente la medición de la presión arterial en primer dedo del pie era mejor indicador de la situación del flujo arterial en la extremidad inferior que la presión arterial medida en el tobillo. Por lo que está admitido en general la utilidad del IDB en los pacientes con DM con  $ITB > 1,30$ , que indicaría la presencia de calcificaciones (33,34,98).

Brooks et al (98) afirman que es lógico pensar que también podrían calcificarse las arterias más distales a nivel del pie y por tanto reducirse también su compresibilidad. También que podría existir una calcificación subclínica (aquellos ITB que no son mayores de 1,30), y que no interfiere en la medición ni de ITB o IDB o que afecta por igual a ambos. Además la medición del IDB implica más tiempo de dedicación, en ocasiones resulta difícil detectar la presión arterial en el dedo, y requiere un material accesorio para su realización. Abogan porque habría que continuar estudiando la relación del ITB y el IDB, e intentar definir de forma más precisa en que pacientes habría que utilizarlo. Según su estudio la enseñanza general de que el IDB es superior al ITB en el paciente con DM para valorar la situación arterial periférica estaría limitada a un número muy reducido de pacientes. Defienden que tan pronto como el ITB no este falsamente elevado aporta la misma información que el IDB, para la toma de decisiones clínicas.

Sin embargo a la vista de nuestros resultados si que podemos afirmar que en los pacientes con DM2 con antecedentes de evento cardiovascular, el uso del IDB no queda limitado únicamente a los pacientes con calcificaciones demostradas por un ITB >1,30.

En nuestro caso y en concordancia con los trabajos reseñados previamente (15, 36, 34, 94, 97) la correlación entre los dos índices, ITB e IDB es escasa, demostrándose además que el IDB presenta ventajas frente al ITB. En nuestro estudio el IDB, comparado con el ITB, se relaciona mejor con las características clínicas del paciente con DM2, se correlaciona mejor con los parámetros medidos en la ecografía doppler de TSA, está asociado a la aparición de complicaciones en EEII, el ITB no, y es mejor herramienta que el ITB para predecir el riesgo de nuevas complicaciones cardiovasculares en

general. Se demuestra entonces como un procedimiento útil no solo para el diagnóstico sino también para el pronóstico.

Por último, dado que la exploración de las EEII mediante el IDB y PA del dedo ha tenido un papel tan relevante para identificar al paciente de riesgo, hemos querido valorar si el empeoramiento en los ITB, IDB y PA durante el seguimiento se relaciona con la aparición de complicaciones cardiovasculares. Hay que tener en cuenta que el tiempo de seguimiento no ha sido demasiado largo ( $25 \pm 19,5$  meses), y es probable que no haya transcurrido suficiente tiempo como para que las alteraciones vasculares se vieran reflejadas en la medición de los índices. Según nuestros resultados y en el contexto del breve tiempo de seguimiento, que el valor del ITB, IDB o PA disminuya en mayor o menor medida no es indicativo de posibles complicaciones sino que lo que nos marca el riesgo cardiovascular es únicamente el hecho de tener un IDB o PA del primer dedo patológicos.



## **6. VALIDEZ, APLICABILIDAD Y PROYECCION DE LOS RESULTADOS**

Identificar a los pacientes de alto riesgo de recurrencia de complicaciones macrovasculares puede resultar una tarea difícil. Todas las intervenciones que se puedan hacer para prevenir esas complicaciones en el seguimiento del paciente con DM2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular supondrán no solo un beneficio para la salud y calidad de vida del paciente sino que además supondrán un beneficio también en el ámbito económico.

A parte del control médico de los FRCV habituales en el paciente con DM2, la utilización de distintas técnicas nos va a permitir una actuación más completa sobre el paciente de alto riesgo cardiovascular. El estudio de troncos supraaórticos mediante la ecografía doppler es una técnica no invasiva que no sólo nos va a valorar la afectación del territorio carotídeo si no que es un reflejo de la situación arterial general del paciente. En el caso de las extremidades inferiores el examen físico es siempre el primer paso, pero son necesarios estudios complementarios para reconocer a los pacientes de riesgo. La medición de los índices tobillo brazo y dedo brazo es un procedimiento sencillo y no invasivo que puede ser realizada por el propio especialista en la misma consulta, y como ha quedado demostrado nos va a aportar gran información de la situación arterial del paciente y pronóstico del mismo.

Ambas pruebas aportan información relevante, pero esta claro que no deben realizarse a todos los pacientes. Sus indicaciones se basan en el hecho comprobado y mencionado en nuestro estudio de que la enfermedad arteroesclerótica es un proceso sistémico y

dinámico y que la afectación en un territorio arterial concreto implica la sospecha de que hay afectación en otras localizaciones (58).

Así, la Sociedad Europea de Cirugía Vascul ar (138) recomienda la realización de la ecografía de TSA a aquellos pacientes que aun no habiendo presentado síntomas de afectación cerebrovascular tengan enfermedad arterial periférica y también lo recomienda en todos aquellos pacientes mayores de 65 años que presenten más de un factor de riesgo cardiovascular. Podríamos considerar recomendable en el caso de pacientes con diabetes tipo 2 la realización del estudio carotídeo cuando haya evidencia de afectación en otro territorio vascular o en aquellos de mayor edad que presenten otros factores de riesgo cardiovascular asociados, algo que es frecuente.

En el caso del estudio en extremidades inferiores, las indicaciones para la utilización del ITB parecen claras (5), sin embargo a la vista de nuestros resultados y en concordancia con estudios previos (35,36) podría recomendarse la realización del IDB no sólo en los pacientes con ITB  $>1,30$ , que refleja la calcificación arterial, que es algo que ya se hace en la práctica, sino también en todos aquellos pacientes con diabetes tipo 2 que presenten evidencia de afectación en otro territorio arterial.

Por lo tanto los pacientes con diabetes tipo 2 que han presentado ya alguna complicación cardiovascular mayor, podrían beneficiarse de la realización de la ecografía de TSA y sobretudo del IDB, poniendo un mayor énfasis en la prevención y anticiparnos así a la aparición de nuevos eventos.

## 7. CONCLUSIONES

1. Los parámetros que mejor correlacionan la afectación arterial en el territorio carotídeo y las extremidades inferiores en el paciente con diabetes tipo 2 y enfermedad vascular establecida son el índice dedo brazo y la velocidad pico sistólica en carótida interna.
2. En los pacientes con diabetes tipo 2 y cardiopatía isquémica la existencia de un índice tobillo brazo patológico no implica un determinado perfil clínico del paciente, sin embargo la existencia de un índice dedo brazo patológico implica un deterioro vascular más generalizado, evidenciado por un mayor engrosamiento de la íntima media carotídea. Las mujeres con diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria tienen mayor afectación vascular periférica respecto a los varones, según se objetiva por el índice dedo brazo.
3. Se confirma la hiperglucemia, valorada con la HbA1c, como factor determinante del deterioro de la pared arterial en el paciente con diabetes tipo 2, conforme se evalúa con la medición de la velocidad pico sistólica en carótida interna.
4. En los pacientes con diabetes tipo 2 y cardiopatía isquémica en los que existe control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, la edad es el único factor que determina el engrosamiento de la íntima media carotídea.

5. La situación arterial a nivel carotídeo, evaluada por la ecografía doppler de troncos supraórticos, no se relaciona con haber presentado ningún tipo de evento cardiovascular mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.
  
6. La situación arterial periférica valorada con el índice tobillo brazo, índice dedo brazo y presión arterial del primer dedo, se relaciona, independientemente del resto de características del paciente, con haber presentado una complicación en extremidades inferiores. Además, los pacientes que presenten afectación arterial periférica distal objetivada por el índice dedo brazo y la presión arterial del primer dedo tienen más riesgo de presentar cualquier tipo de evento cardiovascular mayor.

**NOTA:**

El estudio realizado en esta tesis doctoral está precedido por varios trabajos relacionados que han sido presentados en distintos congresos y publicados en revistas especializadas:

Título: Valor predictivo del índice tobillo brazo, índice dedo brazo y presión arterial del dedo en el paciente con diabetes.

Autores: M. Martín Fuentes, V. Martín Borge, L.Herranz de laMorena, L. Saez de Ibarra, M. Puma, LF Pallardo Sánchez.

Tipo de presentación: Póster. XX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Tenerife. 2009.

Título: Factores de riesgo de complicaciones vasculares en extremidades inferiores en los pacientes con diabetes.

Autores: M. Martín Fuentes, V. Martín Borge, L.Herranz de la Morena, M. Puma, L.F Pallardo Sánchez.

Tipo de presentación: Comunicación oral. VIII Congreso de la Sociedad de Endocrinología y Nutrición y Diabetes de la Comunidad de Madrid. SENDIMAD. La Granja. Segovia. 2009.

Título: Relación entre el índice tobillo brazo y el índice dedo brazo con la ecografía doppler de troncos supraaórticos en los pacientes con diabetes.

Autores: M. Martín Fuentes, L. Herranz de la Morena, M. Puma Duque, A. Lisbona Catalán, LF Pallardo Sánchez.

Tipo de presentación: Póster. XXII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Málaga.2011

Martín-Fuentes M, Martín Borge V, Herranz de la Morena L, Sáez de Ibarra L, Puma M, Pallardo Sánchez LF. Valor predictivo del índice tobillo brazo, índice dedo brazo y presión arterial del dedo en el paciente con diabetes. *Av. Diabetol.* 2009; 25: 408-410.

Martín-Fuentes M, Herranz de la Morena L, Martín Borge V, Sáez de Ibarra L, Puma M, Pallardo Sánchez LF. Factores de riesgo de complicaciones vasculares en extremidades inferiores en los pacientes con diabetes. *Med Clin (Barc).* 2011; 136: 371-5.

## REFERENCIAS

1. Gomis de Barbará R, Rovira A, Feliú JE, Oyarzábal M. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínica y tratamiento. 1ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2007.
2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007; 30: 162-72.
3. Stirban AO, Tschoepe D. Cardiovascular Complications in Diabetes: Targets and interventions. *Diabetes Care*. 2008; 31, S215-21.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care*. 2012; 35: S11-63.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-39.

7. Simons LA, Simons J. Diabetes and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1714-5.
8. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ.* 2002; 324: 939-42.
9. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23: 75-80.
10. Lee S, Kim IT, Park HB, Hyun YK, Kim YJ, Song SO, et al. High-sensitivity C-reactive protein can predict major adverse cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci.* 2011; 26 :1322-7.
11. Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 889-94.
12. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107: 499-511.



- 13.** Smith EB. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol.* 1986; 15: 355-70.
- 14.** Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 956-63.
- 15.** Aso Y, Okumura K, Inoue T, Matsutomo R, Yoshida N, Wakabayashi S, et al. Results of blood inflammatory markers are associated more strongly with toe-brachial index than with ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1381-6.
- 16.** Rothenbacher D, Brenner H, März W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J.* 2005; 26: 1640-6.
- 17.** Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2005; 124: 388-95.
- 18.** Barrios V, Gómez-Huelgas R, Rodríguez R, de Pablos-Velasco P. Adiponectina, un factor de riesgo cardiovascular emergente. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Nov;61(11):1159-67.
- 19.** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257:79-83.
- 20.** Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1595-9.

21. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care*. 2002; 25: 971-6.
22. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004; 68: 975-81.
23. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N; Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 85-9.
24. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54: 534-9.
25. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1680-7.
26. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, Mannucci E, Raschetti R, Lombardo F, et al. Incidence of Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetic Men and Women. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1241-7.
27. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3333-3341.

- 28.** Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, et al; Diabetes and Informatics Study Group. Recurrence of cardiovascular events in patients with type 2 Diabetes: epidemiology and risk factors. *Diabetes Care*. 2008; 31: 2154-9.
- 29.** Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997; 96: 44-9.
- 30.** Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1608-21.
- 31.** Criqui MH. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vasc Med*. 2001; 6: 3-7.
- 32.** Bernstein EF, Fronck A. Current status of noninvasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am*. 1982; 62: 473-87.
- 33.** Herranz L. Índice tobillo brazo para la evaluación de la enfermedad arterial periférica. *Av. Diabetol*. 2005; 21: 224-226.
- 34.** Martín Borge V, Herranz de la Morena L, Castro Dufourny I, Pallardo Sánchez LF. Arteriopatía periférica en el paciente diabético: utilidad del índice dedo-brazo. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130: 611-2.
- 35.** Martín-Fuentes M, Martín Borge V, Herranz de la Morena L, Sáez de Ibarra L, Puma M, Pallardo Sánchez LF. Valor predictivo del índice tobillo brazo, índice dedo brazo y presión arterial del dedo en el paciente con diabetes. *Av. Diabetol*. 2009; 25: 408-410.

- 36.** Martín-Fuentes M, Herranz de la Morena L, Martín Borge V, Sáez de Ibarra L, Puma M, Pallardo Sánchez LF. Factores de riesgo de complicaciones vasculares en extremidades inferiores en los pacientes con diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 371-5.
- 37.** Elhadd TA, Robb R, Jung RT, Stonebridge PA. Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes Int*. 1999; 16: 163–166.
- 38.** Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001; 286: 1317-24.
- 39.** Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996; 94: 3026-49.
- 40.** Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002; 287: 2570-81.
- 41.** H. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998; 1097: 425-8.
- 42.** Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979; 241: 2035-8.
- 43.** Kronmal RA, Barzilay JI, Tracy RP, Savage PJ, Orchard TJ, Burke GL. The relationship of fasting serum radioimmune insulin levels to incident coronary heart

disease in an insulin-treated diabetic cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2852-8.

**44.** Kronmal RA, Barzilay JI, Smith NL, Psaty BM, Kuller LH, Burke GL, et al. Mortality in pharmacologically treated older adults with diabetes: the Cardiovascular Health Study, 1989-2001. *PLoS Med.* 2006; 3: e400.

**45.** Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation.* 1994; 90: 583-612.

**46.** Grupo de Trabajo sobre Diabetes y Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares : versión resumida. *Rev. Esp. Cardiol.* 2007; 60: 1-64.

**47.** Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia.* 2005; 48: 856-61.

**48.** Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation.* 1998; 97: 996-1001.

**49.** Fuller JH, Stevens LK, Wang SI, Study M. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Epidemiology.* 2001:54-64.

- 50.** Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.
- 51.** Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999; 99: 2626-32.
- 52.** Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, et al; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1457-63.
- 53.** Ortega-Casarrubios MA, Fuentes B, San José B, Martínez P, Díez-Tejedor E. Influencia del antecedente de diabetes mellitus en la gravedad y evolución intrahospitalaria de un infarto cerebral. *Neurología*. 2007; 22: 426-33.
- 54.** Arboix A. Stroke prognosis in diabetes mellitus: new insights but questions remain. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7: 1181-5.
- 55.** Arboix A, Rivas A, García-Eroles L, de Marcos L, Massons J, Oliveres M. Cerebral infarction in diabetes: clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality. *BMC neurology*. 2005; 5: 9.

- 56.** Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994; 25: 1977-1984.
- 57.** Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004; 62:1558-62.
- 58.** Pasterkamp G, Schoneveld AH, van Wolferen W, Hillen B, Clarijs RJ, Haudenschild CC. The impact of atherosclerotic arterial remodelling on percentage of luminal stenosis varies widely within the arterial system. A post-mortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3057–3063.
- 59.** Ribó M, Álvarez-Sabín J. Indicaciones para la realización de la ecografía Doppler de las arterias carótidas y transcraneal en pacientes con diabetes. *Av. Diabetol*. 2005; 21: 285-291.
- 60.** Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003; 229: 340-6.
- 61.** Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1993; 13: 661-668.
- 62.** Ley JA, Foyaca H, Vega ME, Fernández JI. Hemodynamic characteristic of the common carotid arteries in diabetic atherosclerotic patients. *Cor Vasa* 1988; 30: 135-139.

- 63.** Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS, et al. Proximal extracranial vertebral artery disease in the new england medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol* 1998; 55: 470-478.
- 64.** North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445-453.
- 65.** Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995; 273: 1459-61.
- 66.** O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1682–1689.
- 67.** Sibal L, Agarwal SC, Home PD. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011; 4: 23-34.
- 68.** O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolf-son SK, Jr. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardio-vascular health study collaborative research group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
- 69.** Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The edinburgh artery study. *Stroke* 1997; 28: 348-353.
- 70.** Su TC, Lee YT, Chou S, Hwang WT, Chen CF, Wang JD. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure and duration of hypertension as major determinants for



intima-media thickness and atherosclerosis of carotid arteries. *Atherosclerosis* 2006; 184: 151-156.

**71.** Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Amarenco P. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke* 2005; 36: 1741-1745.

**72.** Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96: 1432–1437.

**73.** Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995; 26: 386–391.

**74.** Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000; 151: 478–487.

**75.** Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima- media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 262–269.

**76.** Bots ML, Baldassarre D, Simon A, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J*. 2007; 28: 398–406.

- 77.** Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-2909.
- 78.** Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lübben G, Konrad T, et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation*. 2005; 111: 2525-31.
- 79.** Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Tominaga T, Yeki Y, Miyake S. Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 64: 225-8.
- 80.** Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, Takahashi T, Kitadai M, Hatanaka Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 2001; 32: 1539-45.
- 81.** Kodama M, Yamasaki Y, Sakamoto K, Yoshioka R, Matsuhisa M, Kajimoto Y, et al. Antiplatelet drugs attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Thromb Res*. 2000; 97: 239-45.
- 82.** McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 33-41.

- 83.** Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg.* 1969; 56: 676-9.
- 84.** Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, Hu D. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J.* 2008; 72: 605-10.
- 85.** Baena-Díez JM, Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Sorribes M. El índice tobillo-brazo mejora la clasificación del riesgo cardiovascular: estudio ARTPER/PERART. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64: 186-92.
- 86.** Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 538-45.
- 87.** Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 1997; 131: 115-25.
- 88.** Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV: Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ.* 1996; 313:1440–1444.
- 89.** Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FGR. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic

syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 637-42.

**90.** Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MC, Fowkes FG. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2004; 110: 3075-80.

**91.** McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991; 87: 119-28.

**92.** Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*. 1993; 270: 465-9.

**93.** Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer CD. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1731-5.

**94.** Fukui M, Tanaka M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Asano M, et al. Toe-brachial index is associated more strongly with albuminuria or glomerular filtration rate than ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res*. 2012; 35:745-9.

**95.** Varatharajan N, Pillay S, Hitos K, Fletcher JP. Implications of low great toe pressures in clinical practice. *ANZ J Surg*. 2006; 76: 218-21.

- 96.** Bundó M, Urrea M, Muñoz L, Llussà J, Forés R, Torán P. Correlation between toe-brachial index and ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus type 2. *Med Clin (Barc)*. 2012 May 15.
- 97.** Morimoto S, Nakajima F, Yurugi T, Morita T, Jo F, Nishikawa M. Risk factors of normal ankle-brachial index and low toe-brachial index in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2009; 13: 103-7.
- 98.** Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabet Med*. 2001; 18: 528-32.
- 99.** Long TH, Criqui MH, Vasilevskis EE, Denenberg JO, Klauber MR, Fronck A. The correlation between the severity of peripheral arterial disease and carotid occlusive disease. *Vascular Medicine*.1999; 4: 135-142.
- 100.** Allison M, Laughlin G, Barrett-Connor E. Association between the ankle-brachial index and carotid intimal medial thickness in the Rancho Bernardo Study. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 1105-9.
- 101.** Hayashi C, Ogawa O, Kubo S, Mitsuhashi N, Onuma T, Kawamori R. Ankle brachial pressure index and carotid intima-media thickness as atherosclerosis markers in Japanese diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 66: 269-75.
- 102.** Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008; 168 :1333-9.

- 103.** Sol AI, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM. Carotid intima-media thickness at different sites : relation to incident myocardial infarction The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2002; 934-940.
- 104.** Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Comparison of risk factors of macrovascular complications. Peripheral vascular disease, cerebral vascular disease, and coronary heart disease in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications.* 2000; 14: 307-13.
- 105.** Young MJ, Boulton AMJ, MacLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetología* 1993; 36: 150-4.
- 106.** Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Patino-Alonso, MC, Magallón-Botaya R, Martínez-Vizcaino V, et al. Grosor íntima-media carotídeo en diabéticos e hipertensos. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64: 622-625.
- 107.** Ridker PM. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation.* 2003; 108: e81-5.
- 108.** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352: 837-53.
- 109.** Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 1600-1607.

- 110.** Djaberi R, Schuijf JD, Jukema JW, Rabelink TJ, Stokkel MP, Smit JW, et al. Increased carotid intima-media thickness as a predictor of the presence and extent of abnormal myocardial perfusion in type. *Diabetes Care.* 2010; 33: 372-374.
- 111.** Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnekaa T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2006; 29: 329-33.
- 112.** Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 30: 182-185.
- 113.** Haffner SM, Lehto S, Ronnekaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339: 229–234.
- 114.** Becker A, Bos G, de Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease: 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J.* 2003; 24:1406–1413.
- 115.** Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Böhm M, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1389-91.
- 116.** Sekerija M, Poljicanin T, Erjavec K, Liberati-Cizmek AM, Prašek M, Metelko Z. Gender differences in the control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes -a cross-sectional study. *Intern Med.* 2012; 51: 161-6.

- 117.** Simmons A, Steffen K. Peripheral arterial disease in women. *Rev Cardiovasc Med.* 2011; 12: 123-31.
- 118.** Higgins JP, Higgins JA. Epidemiology of peripheral arterial disease in women. *J Epidemiol.* 2003; 13:1-14.
- 119.** Shah AS, Dolan LM, Kimball TR, Gao Z, Khoury PR, Daniels SR, et al. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3740-5.
- 120.** Du HW, Li JY, He Y. Glycemic and blood pressure control in older patients with hypertension and diabetes: association with carotid atherosclerosis. *J Geriatr Cardiol.* 2011; 8: 24-30.
- 121.** Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW. Glycemic control, atherosclerosis and, Risk Factors for Cardiovascular Disease. The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1965-1973.
- 122.** Jacoby DS, Mohler IE, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *Curr Atheroscler Rep.* 2004; 6: 20–26.
- 123.** Crouse JR 3rd, Tang R, Espeland MA, Terry JG, Morgan T, Mercuri M. Associations of extracranial carotid atherosclerosis progression with coronary status and risk factors in patients with and without coronary artery disease. *Circulation.* 2002; 106: 2061–2066.



- 124.** Kim SH, Lee SJ, Kang ES, Kang S, Hur KY, Lee HJ, et al. Effects of lifestyle modification on metabolic parameters and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006; 55: 1053-9.
- 125.** Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 35: 709-14.
- 126.** Sharma K, Blaha MJ, Blumenthal RS, Musunuru K. Clinical and research applications of carotid intima-media thickness. *Am J Cardiol*. 2009; 103: 1316-20.
- 127.** Ciccone MM, Niccoli-Asabella A, Scicchitano P, Gesualdo M, Notaristefano A, Chieppa D, et al. Cardiovascular risk evaluation and prevalence of silent myocardial ischemia in subjects with asymptomatic carotid artery disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 129-34.
- 128.** Doonan AL, Karha J, Carrigan TP, Bavry AA, Begelman SM, Ellis SG, et al. Presence of carotid and peripheral arterial disease in patients with left main disease. *Am J Cardiol*. 2007; 100: 1087-9.
- 129.** Cheng SW, Wu LL, Lau H, Ting AC, Wong J. Prevalence of significant carotid stenosis in Chinese patients with peripheral and coronary artery disease. *Aust N Z J Surg*. 1999; 69: 44-7.
- 130.** Matsubara M, Namioka K, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148: 657-62.

- 131.** Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2764-9.
- 132.** Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2714-8.
- 133.** Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000; 23: B21-9.
- 134.** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
- 135.** Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1463-9.
- 136.** Mostaza JM, Manzano L, Suárez C, Fernández C, García de Enterría MM, Tirado R, et al. Different prognostic value of silent peripheral artery disease in type 2 diabetic and non-diabetic subjects with stable cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2011; 214: 191-5.

**137.** Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004; 109: 733-9.

**138.** Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK; Society for Vascular Surgery. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg*. 2011; 54: e1-31.