

ASOCIACIÓN DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y GRADO DE SEVERIDAD DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

¹Dra. Loreiny Angélica Cuevas C., Dr. José ²Diego Cáceres M., ³Dra. Ingrid Váldez., ⁴Dr. S. Sócrates Bello O. y ⁵Dr. Eddy Perez Then. M.P.H., M.S.P.H., Ph.D.

Resumen

Se trató de un estudio observacional, descriptivo, transversal, donde se incluyeron prospectivamente, previo consentimiento escrito informado, todos los pacientes adultos que se les realizó coronariografía; durante el periodo Abril-Junio 2010.

Se incluyeron 100 pacientes adultos a los cuales se les realizó coronariografía electiva o de emergencia en CEDIMAT con las características expuestas en los criterios de inclusión, en el mencionado periodo.

Recopilando un total de 100 pacientes, observamos que el diagnóstico de ingreso más frecuente en la unidad de hemodinamia de CEDIMAT es el síndrome coronario agudo de tipo angina inestable. El 50.8 por ciento de los pacientes con HbA1c ≥ 5.7 presentaron sobrepeso. El 61 por ciento de los pacientes presentaban niveles elevados de HbA1c, por lo que según los rangos actuales de la ADA 28 por ciento son pre-diabéticos y 33 por ciento diabéticos. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, presentándose en el 85 por ciento de los casos y además relacionándose con niveles elevados de HbA1c ≥ 5.7 en 57 pacientes (93.4%). Treinta y nueve pacientes presentaban por angiografía 3 o más vasos afectados, de los cuales 44 por ciento tenían HbA1c ≥ 5.7 por ciento. Además 68.8 por ciento de los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva ($\geq 50\%$) presentaban niveles elevados de HbA1c ($\geq 5.7\%$). Los vasos más afectados en la mayoría de los pacientes son los segmentos: proximal y medio de la descendente anterior.

Niveles elevados de HbA1c ($\geq 5.7\%$) por sí solos no son fuertes predictores de EAC, pero parece ser que en presencia de otros factores de riesgo (HTA, DM, dislipidemia, etc), su valor predictivo aumenta.

Palabras claves: Comorbilidad, hemodinamia, Hemoglobina glucosilada (HbA1c), Enfermedad arterial coronaria.

Abstract

This was an observational, descriptive, transversal, which included prospectively written informed consent, all adult patients who underwent coronary angiography, during the period April to June 2010.

We included 100 adult patients who underwent elective or emergency coronary angiography in CEDIMAT with the features set the criteria for inclusion in the mentioned period.

Collecting a total of 100 patients, we observed that the most common admission diagnosis in the unit CEDIMAT hemodynamics of acute coronary syndrome is unstable angina type. 50.8 percent of patients with HbA1c ≥ 5.7 were overweight. 61 percent of patients had elevated levels of HbA1c, so that according to current ADA ranges 28 percent are pre-diabetic and diabetic 33 percent. The most common comorbidity was hypertension, occurring in 85 percent of cases and also related to elevated levels of HbA1c ≥ 5.7 in 57 patients (93.4%). Thirty-nine patients had angiographically 3 or more vessels affected, of whom 44 percent had HbA1c ≥ 5.7 percent. In addition 68.8 percent of patients with obstructive coronary disease ($\geq 50\%$) had elevated HbA1c ($\geq 5.7\%$). The vessels most affected in the majority of patients are segments: proximal and medial to the anterior descending artery.

High levels of HbA1c ($\geq 5.7\%$) alone are not strong predictors of CAD, but it seems that in the presence of other risk factors (hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, etc), its predictive value increases.

Key words: Comorbidity, hemodynamics, glycosylated hemoglobin (HbA1c), coronary artery disease.

¹ Médico General, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU)Rep. Dom.

² Cardiología Clínica e Intervencionista, Hemodinamista, CEDIMAT, Rep. Dom.

³ Médico Internista-Cardiólogo, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU). CEDIMAT, Rep. Dom.

⁴ Médico Médico Internista-Cardiólogo, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU). CEDIMAT, Rep. Dom.

⁵ Director Centro Nacional de Investigaciones en Salud Materno Infantil (CENISMI) Instituto de Investigaciones Pediátricas (IDEP). Departamento de Investigaciones Científicas CEDIMAT, Rep. Dom..

INTRODUCCIÓN

La carga de salud de los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) y enfermedades coronarias es considerable. La prevalencia mundial de DM se estima aumentará de un 2.8 por ciento (171 millones de personas) a 4.4 por ciento (366 millones de personas) en el 2030.¹

Hay evidencia epidemiológica considerable de que el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) empieza a aumentar con concentraciones de glicemia menores que las utilizadas como criterio diagnóstico de DM, las cuales se pueden considerar niveles «anormales», y estos valores corresponden aproximadamente a una concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 7 por ciento.^{2,3} El estudio dirigido por Khaw y col. evidenció que a partir de un valor de 5 por ciento por cada 1 por ciento que aumente el valor de HbA1c aumenta en un 20-30 por ciento el riesgo de ECV y muerte por cualquier causa, independientemente si la persona es o no diabética.^{2,3}

Los niveles de HbA1c han sido útiles para predecir el desarrollo de muchas de las complicaciones crónicas de la diabetes; por lo que la American Diabetes Association (ADA) recomienda un valor de HbA1c \leq 7 por ciento para un control óptimo de la enfermedad,⁴ mientras que la Federación Internacional de Diabetes, entre otras organizaciones, recomiendan un objetivo aún más estricto: HbA1c \leq 6.5 por ciento.⁴

El riesgo de muerte por ECV en los individuos diabéticos es dos veces mayor en comparación con las personas no diabéticas;⁵ por lo que pacientes con DM y EAC presentan una tasa de mortalidad relativa de 4.7 comparado con riesgo relativo de 2.2 para no diabéticos, siendo más propensos a morir después de un IAM.^{6,7} No obstante, a pesar de esta asociación, datos epidemiológicos sugieren que no hay un umbral específico de glicemia y el riesgo de ECV.⁸

La DM se asocia con enfermedad coronaria de más alto riesgo, con mayor frecuencia de lesiones complejas (tipos B2 y C de la ACC/AHA),⁹ mayor incidencia de enfermedad del tronco común y/o de 3 vasos, enfermedad coronaria difusa y con malos lechos distales. En estudios angiográficos seriados también se ha podido demostrar que la EAC tiene una progresión mucho más rápida que en la población no diabética.¹⁰ Además de las características de los vasos coronarios, el peor pronóstico a largo plazo se ha asociado con un pobre control de la diabetes (es decir, de los niveles de HbA1c).⁹

En otro estudio, se compararon angiografías de pacientes no diabéticos y diabéticos, mostrando objetivamente el grado de severidad de EAC. El grado de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos fue peor con mayor tasa de oclusión coronaria, aunque la edad, género, colesterol LDL, y la hipertensión fueron predictores más fuertes para la severidad de enfermedad que DM.¹¹

En investigaciones basadas en autopsias, se detectó aterosclerosis coronaria en 49 por ciento de los diabéticos y 33 por ciento de los no diabéticos. La carga de aterosclerosis global y la prevalencia de enfermedad multivasos fueron similares en pacientes diabéticos sin historia de EAC que en pacientes no diabéticos con historia de EAC. Estos hallazgos revelaron la alta prevalencia de aterosclerosis subclínica en

sujetos diabéticos sin historia clínica de EAC.¹²

HbA1c mayor de 7 por ciento es un predictor independiente de complicaciones. Esto, llevado a la práctica, significa que por cada unidad que aumenta la HbA1c, los pacientes diabéticos tipo 2 tienen casi 1.7 veces más probabilidades de presentar muerte o complicaciones post-operatorias mayores.¹³ Kornowski y Fuchs,¹⁴ demostraron que obtener un nivel de HbA1c menor a 7 por ciento se asocia con una mejoría en la evolución a largo plazo de los pacientes diabéticos sometidos a intervención coronaria percutánea; contribuyendo con menores tasas de complicaciones similar a pacientes no diabéticos.

Un seguimiento a largo plazo realizado en pacientes sometidos a cirugía de revascularización mostró una asociación entre el nivel de HbA1c y la sobrevida de estos pacientes. Por cada aumento de 1 por ciento de HbA1c la sobrevida a 5 años se ve reducida 1.5 veces, no importando el diagnóstico previo de diabetes antes de la cirugía.¹⁵ La relación continua que existe es más clara para enfermedad coronaria en hombres que para mujeres y otras patologías vasculares tales como enfermedad vasculocerebral y enfermedad arterial periférica,¹⁶ por lo que la HbA1c surge como un nuevo marcador de riesgo cardiovascular como lo son los niveles elevados de colesterol y la hipertensión arterial.^{2,3}

Hasta la fecha existe amplia evidencia sobre la severidad de aterosclerosis coronaria, asociando mayor grado de enfermedad, mayor calcificación, mayor prevalencia de enfermedad de tronco, un menor reclutamiento de arterias colaterales, aterosclerosis acelerada y trombosis aguda de stent.¹⁷⁻²¹

A pesar de la amplia diversidad de estudios asociando un pobre control glucémico (determinado por HbA1c) y EAC, no existen datos en nuestro país que establezcan una relación clara entre la complejidad de lesiones coronarias y el nivel de HbA1c; así como una asociación específica que nos determine un punto de corte de HbA1c para padecer EAC. El presente estudio pretende determinar si existe relación entre la EAC y el nivel de HbA1c en personas que reciben atención en un centro de tercer nivel de nuestro país.

Material y Métodos

Se trató de un estudio observacional, descriptivo, transversal, donde se incluyeron prospectivamente, previo consentimiento escrito informado, todos los pacientes adultos que se les realizó coronariografía; durante el periodo Abril-Junio 2010.

Población de estudio

Se incluyeron 100 pacientes adultos a los cuales se les realizó coronariografía electiva o de emergencia en CEDIMAT con las características expuestas en los criterios de inclusión, en el mencionado periodo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes mayores de 18 años que ingresen a CEDIMAT, de manera electiva o por emergencia, que aceptaron participar mediante la firma de un consentimiento escrito informado, todo paciente de emergencia que aceptase participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento escrito informado por el acompañante o tutor legal (familiar de primera línea, como por ejemplo: esposa(o), hermano(a), hijo(a)

o algún otro pariente cercano). Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, cardiopatía congénita y todo paciente que no aceptó participar en el estudio al negar su firma en el consentimiento escrito informado.

Instrumento de recolección de los datos

Para la recolección de la información se diseñó un formulario, modificando la ficha de cateterismo utilizada en el Departamento de Cardiología Intervencionista de CEDIMAT con la finalidad de hacerla lo más asequible y concisa posible. Se utilizó una hoja con rubros referentes a: datos generales del paciente, diagnóstico de ingreso, Antecedentes personales patológicos e historia cardiovascular, así como los niveles de glucemia en ayuna, de HbA1c y los datos angiográficos encontrados al momento de ser realizada la coronariografía de cada paciente especificando si hay lesión, su localización, tipo de lesión, por ciento de obstrucción, Syntax score y lechos distales.

Procedimientos

Se abordó a todo paciente que ingresó de manera electiva o por Emergencias para la realización de una coronariografía, que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados y que aceptase ser parte del estudio, mediante la firma del consentimiento escrito informado. Se registraron las características demográficas y clínicas al momento del ingreso de cada paciente. Se les llenó el formulario de recolección de datos con: diagnóstico(s) de ingreso, historia cardiovascular y antecedente(s) personal(es) patológico(s). Aquellos pacientes que se ingresaron vía emergencia, se preguntó a los familiares si estaban de acuerdo que su familiar formara parte del estudio, y se les solicitó que firmaran el consentimiento escrito informado.

Previo al procedimiento se tomó una muestra sanguínea para la realización de HbA1c y Glicemia en ayuna (excepto aquellos pacientes de emergencia en quienes la glicemia en ayuna se realizó al día siguiente del procedimiento). Posterior al procedimiento se completó el formulario de recolección con los datos angiográficos. Se identificaron los vasos afectados y el por ciento de obstrucción en cada caso por el especialista al momento de realizar el procedimiento. Las lesiones fueron clasificadas según su localización mediante la clasificación CASS representada por el mapa BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation); de acuerdo a los segmentos arteriales coronarios afectados, y según el grado de lesión mediante la ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) en A, B1, B2 y C. De igual forma se calculó el Syntax score de cada paciente con el programa Syntax score calculator v.2.0., tomando en cuenta las características de las lesiones obstructivas ($\geq 50\%$). Se registraron las películas de cada paciente sometido al estudio para su posterior análisis por el software del equipo utilizado.

Análisis estadístico

Los datos fueron tabulados en los programas estadísticos SPSS PC 17.0 y Epi Info versión 3.5.1. Se obtuvieron las medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y las frecuencias en números absolutos de las variables nominales. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al nivel de HbA1c en < 5.7 por ciento, 5.7-6.4 por ciento y ≥ 6.5 por ciento, según la ADA. Posteriormente se estableció un punto de corte de ≥ 5.7 para

incluir pre-diabetes y diabetes.

Se compararon las medias de glicemia basal y por ciento de HbA1c de acuerdo al grado de lesión en toda la muestra de pacientes, controlando los diagnósticos, Antecedentes y la historia cardiovascular a través de un análisis multivariado. Posteriormente se calculó el odds ratio y los intervalos de confianza al 95 por ciento (IC 95%), al constituir todos los pacientes con HbA1c < 5.7 por ciento y ≥ 5.7 por ciento. Además se comparó el Syntax score de cada paciente con los niveles de HbA1c. No obstante se estableció un punto de corte del Syntax score en < 22 y ≥ 22 comparando cada grupo de pacientes con niveles de HbA1c < 5.7 por ciento y ≥ 5.7 por ciento.

Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), y Buenas Prácticas Clínicas. El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de CEDIMAT, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación de datos.

Este estudio no expuso a sus participantes a riesgos significativos de carácter psicológico, físico o social. Todos los integrantes del equipo de recopilación de datos fueron debidamente entrenados(as) para estos fines, sobre como cerciorarse de que el entrevistado podía participar de manera segura en el estudio, y siendo instruidos para conducir las entrevistas de la manera menos inquisitiva posible y construyendo una atmósfera de confianza con los participantes. Adicionalmente, todo(a) participante fue previamente informado de su derecho a rehusarse a responder a cualquier pregunta formulada durante la entrevista, o a retirarse de la misma cuando así lo deseara, sin que le sea solicitado explicar su decisión al respecto, o se afecte su tratamiento en el centro.

Por otro lado, buscando proteger los derechos humanos de los(as) participantes, fue solicitado, de manera escrita, el consentimiento informado de toda persona que aceptó participar en el estudio. El formulario de consentimiento informado fue presentado y explicado a cada participante en el momento de su reclutamiento por el personal debidamente entrenado para estos fines, asegurando la plena comprensión de sus derechos y los compromisos asumidos con el estudio. Antes de otorgar su consentimiento, los(as) participantes se les concedió tiempo suficiente para leer el formulario de manera detenida, y, si así lo deseaban, para consultarlo con sus familiares o amigos. En el caso de los participantes que expresaron no saber leer y escribir, el formulario de consentimiento informado fue leído por el/la entrevistador(a) y firmado en la presencia de un(a) testigo independiente (i.e. enfermera).

Los participantes fueron informados de la posibilidad de que sus respuestas al cuestionario fueran revisadas para auditoría por personal autorizado de CEDIMAT u otra entidad internacional o de la República Dominicana, que cumplieran con las mismas reglas de confidencialidad. Todas las entrevistas fueron hechas de manera privada, y las respuestas fueron confidenciales y anónimas.

RESULTADOS

El total de la muestra dentro del Estudio HbA1c fue de 100 pacientes. La distribución por sexo fue de 38 para sexo femenino y 62 para sexo masculino, lo que corresponde a 38 y 62 por ciento respectivamente. La edad promedio fue de 60.3 años con una desviación estándar de 10.9.

Del total de la muestra, el 65 por ciento de los pacientes presentaron un IMC $>25\text{kg}/\text{m}^2$; de estos 44 pacientes presentaban sobrepeso (67.7 %), y 21 pacientes presentaban obesidad, de los cuales 17 pacientes tenían obesidad grado I (26.2%) y 4 pacientes grado II (6.2 %).

El promedio de HbA1c fue de 6.4 por ciento con una desviación estándar de 1.5; y la glicemia en ayuna de 93 mg/dl con una desviación estándar de 39.2 mg/dl. La muestra fue agrupada según los niveles de HbA1c de acuerdo a los lineamientos actuales de la ADA (American Diabetes Association) en 5.7 (aquellos pacientes no diabéticos); 5.7-6.4 (pre-diabetes) y ≥ 6.5 (diabetes) donde 39, 28 y 33 por ciento de los pacientes se encontraban en cada grupo respectivamente.

El diagnóstico de ingreso más frecuente fue por Síndrome Coronario Agudo (SCA), representando el 59 por ciento, de los cuales 44 por ciento fue por angina inestable, 8 por ciento IAMSTE y 7 por ciento IAMNSTE. En orden de frecuencia un 13 por ciento presentaban angiogramía positiva para EAC al momento del estudio, 9 por ciento presentaba angina estable, 9 por ciento prueba de esfuerzo positiva y 3 por ciento ingresaron para un cateterismo diagnóstico prequirúrgico.

La HTA fue la comorbilidad más frecuente, donde un 85 por ciento de los pacientes la presentaban. En segundo lugar está

la diabetes mellitus con 40 por ciento; de la cual 39 por ciento era tipo II y 1 por ciento tipo I. El 33 por ciento de los pacientes tenían historia de dislipidemia.

En la historia cardiovascular, 25 por ciento presentaban infarto previo y 24 por ciento angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) de la cual en el 17 por ciento era mayor de 6 meses y 7 por ciento menor de 6 meses. El 8 por ciento de los pacientes refiere haber presentado arritmia alguna vez, ACV 7 por ciento, resucitación previa y cirugía de revascularización en el 4 por ciento.

Para establecer un punto de corte en donde se conste que la población pre-diabética también es una población en riesgo; se procedió a dividir la muestra de acuerdo a los niveles de HbA1c en dos grupos: < 5.7 por ciento y ≥ 5.7 por ciento; buscando diferencias significativas entre cada variable y utilizando un valor de $p < 0.05$. No encontramos diferencias significativas entre los grupos, con excepción del sexo, nivel de glucemias en ayuna, el promedio de HbA1c, grado de obesidad, Antecedentes de HTA y que el paciente fuese o no diabético obteniéndose valores de p de 0.042, 0.0001, 0.0001, 0.009, 0.003 y 0.0001 respectivamente.

El número de vasos lesionados descritos por angiografía que presentaban los pacientes fue: 19 por ciento, lesión de un vaso, 16 por ciento presentaban 2 vasos afectados y el 39 por ciento de la muestra presentaba enfermedad multivasos (EMV) es decir 3 o más vasos afectados, el resto se consideró como enfermedad no obstructiva (ENO). Sin embargo, a pesar de la EMV, la mayoría de los pacientes tenían buenos lechos distales (89%) versus 11 por ciento que presentaban lechos distales $< 2\text{mm}$ (malos lechos). (Ver cuadro I)

Cuadro I. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes sometidos a coronariografía según niveles de HbA1c en CEDIMAT período Abril-Junio 2010.

Rango de Hemoglobina Glucosilada					
		<5.7	≥5.7	Total	Valor de p
Edad		58.9±12.3	61.1±10.1	60.3±10.1	0.338
Sexo	Femenino	10	28	38	0.042
	Masculino	29	33	62	
IMC		25.7±4.6	27.7±3.6	26.9±4.1	0.028
Glucemia en ayunas		87.9±10.9	121.5±44.9	108.4±39.2	0.000
Hemoglobina glucosilada		5.2±0.5	7.1±1.4	6.4±1.5	0.000
Grado de Obesidad					0.009
	Normal	21	14	35	
	Sobrepeso	13	31	44	
	Grado I	3	14	17	
	Grado II	2	2	4	
Diagnóstico de Ingreso					0.495
	Angina Estable	3	6	9	
	Angina Inestable	14	30	44	
	IAMNSTE	5	2	7	
	IAMSTE	4	4	8	
	Prueba de Esfuerzo Positiva	2	7	9	
	AngioTAC positiva	5	8	13	
	Diagnostico pre-Qx	2	1	3	
	Otro	10	14	24	
Hipertensión Arterial		28	57	85	0.003
Diabetes Mellitus tipo I		0	1	1	0.422
Diabetes Mellitus tipo II		5	34	39	0.000
Insuficiencia Renal		1	3	4	0.558
Paciente en programa de Diálisis		1	0	1	0.209
Alteración de niveles de colesterol		11	22	33	0.415
Tabaquismo		3	5	8	0.928
Antec. de Obesidad		0	3	3	0.160
Otro		9	9	18	0.291
Historia de IAM		7	18	25	0.193
Cirugía de revascularización coronaria previa		0	4	4	0.103
Angioplastia de menos de 6 meses		3	4	7	0.828
Angioplastia de más de 6 meses		7	10	17	0.840
Arritmia cardíaca previa		3	5	8	0.928
Resucitación cardiopulmonar previa		1	3	4	0.558
Accidente Vasculocerebral previa		1	6	7	0.164
Otro antecedente cardiovascular previo		9	8	17	0.196
Cantidad de vasos afectados					0.371

	ENO	10	16	26	
	1 vaso	8	11	19	
	2 vasos	5	11	16	
	EMV	16	23	39	
Lechos distales					0.398
	< 2 mm	3	8	11	
	≥ 2 mm	36	53	89	
Syntax score					0.547
	< 22	13	17	30	
	≥ 22	16	28	44	

Se observó que la prevalencia de enfermedad coronaria fue relativamente más alta entre los pacientes con HbA1c ≥ 5.7 por ciento que en aquellos con HbA1c < 5.7 por ciento, encontrando estenosis coronaria significativa (≥50%) en 45 pacientes (68.8%) versus 29 pacientes (39.1%) respectivamente, con un valor de p= 0.371.

Se describieron en total 271 lesiones en diferentes localizaciones de acuerdo a la nomenclatura del BARI, sin importar el grado de obstrucción de las lesiones. Las lesiones ≥ 50 por ciento se consideraron clínicamente significativas; por lo que las lesiones con menos de un 50 por ciento de obstrucción fueron excluidas, quedando un total de 244 lesiones, que corresponden a 74 pacientes.

Observamos que el segmento más afectado fue la porción proximal de la arteria descendente anterior en 39.1 por ciento seguida por su segmento medio en el 35.1 por ciento; así como el segmento proximal de la coronaria derecha en 31.1 por ciento y su segmento medio en 29.7 por ciento (ver cuadro II). De acuerdo al tipo de lesión según la ACC/AHA las lesiones tipo B2 predominaron con un 45.9 por ciento; seguidas de las lesiones tipo C con un 29.5 por ciento (ver cuadro III). El 56.3 por ciento y 63.9 por ciento de las lesiones tipo B2 y C respectivamente fueron encontradas en pacientes con niveles de HbA1c ≥ 5.7 (ver cuadro IV).

El promedio de obstrucción del total de las lesiones fue de 84.2 por ciento sin tener en cuenta la localización. Además, las lesiones fueron agrupadas entre 50-79 por ciento y ≥80 por ciento de acuerdo al punto de corte de HbA1c, observando que en los pacientes con HbA1c ≥5.7 por ciento, el 64 por ciento de las obstrucciones eran mayor de 80 por ciento (ver cuadro V).

Localización	n (%)
Segmento proximal descendente anterior	29 (39.2)
Segmento medio descendente anterior	26 (35.1)
Segmento proximal coronaria derecha	23 (31.1)
Segmento medio coronaria derecha	22 (29.7)
Segmento de primer ramo diagonal	20 (27.0)
Segmento proximal de circunfleja	18 (24.3)
Segmento primer ramo obtusa marginal	13 (17.6)
Segmento medio de circunfleja	12 (16.2)

Segmento distal de descendente anterior	11 (14.9)
Segmento distal de circunfleja	10 (13.5)
Segmento del segundo ramo diagonal	10 (13.5)
Segmento distal coronaria derecha	10 (13.5)
Segmento de segunda obtusa marginal	10 (13.5)
Segmento descendente posterior derecha	7 (9.5)
Segmento del tronco de coronaria izquierda	5 (6.8)
Conducto venoso	5 (6.8)
Segmento del ramo intermedio	4 (5.4)
Primer segmento posterolateral derecho	3 (4.1)
Segmento del primer ramo posterolateral izquierdo	2 (2.7)
Ramo diagonal	2 (2.7)
Segmento lateral del primer ramo obtusa marginal	1 (1.4)
Segmento lateral segunda obtusa marginal	1 (1.4)

Nota: El total de las lesiones corresponde a los pacientes con EAC significativa (obstrucción ≥50%)

Clase	n (%)
A	14 (5.7)
B1	46 (18.9)
B2	112 (45.9)
C	72 (29.5)

Nota: El total de las lesiones corresponde a los pacientes con EAC significativa (obstrucción ≥50%)

	HbA1c <5.7 (%)	HbA1c ≥5.7 (%)
A	6 (42.9)	8 (57.1)
B1	16 (34.8)	30 (65.2)
B2	49 (43.7)	63 (56.3)
C	26 (36.1)	46 (63.9)

*Las lesiones 50 por ciento fueron excluidas de este análisis así como los pacientes que sólo presentaban este tipo de lesiones

Cuadro V. Relación entre porcentaje de obstrucción y nivel de HbA1c en las lesiones de pacientes sometidos a coronariografía en la unidad de hemodinamia de CEDIMAT*		
Obstrucción	HbA1c < 5.7 (%)	HbA1c ≥ 5.7 (%)
50-79 %	30 (50.0)	30 (50.0)
> 80 %	67 (36.4)	117 (63.5)

*Las lesiones 50 por ciento fueron excluidas de este análisis así como los pacientes que sólo presentaban este tipo de lesiones

Con la finalidad de medir la carga de enfermedad arterial coronaria de los pacientes en el estudio, se utilizó el Syntax score como un índice que tuviese en cuenta la complejidad de las lesiones. Se estableció un punto de corte de acuerdo al estudio SYNTAX y al promedio de las lesiones según fuese ≥ 22 o ≥ 22 , en donde observamos que 44 pacientes presentaban un Syntax score ≥ 22 y 30 pacientes < 22 . Los grupos del Syntax score fueron cruzados según los cortes de HbA1c observando que 28 pacientes (62.2%) con Syntax score ≥ 22 , tenían HbA1c ≥ 5.7 versus 55.2 por ciento con HbA1c < 5.7 por ciento. Estas diferencias no fueron significativas ($p=0.547$). (Ver cuadro VI).

Cuadro VI. Relación entre complejidad de EAC y niveles de HbA1c de acuerdo al Syntax Score en pacientes sometidos a coronariografía en la unidad de hemodinamia de CEDIMAT		
	HbA1c < 5.7 (%) (n= 29)	HbA1c ≥ 5.7 (%) (n= 45)
Syntax < 22	13 (44.8%)	17 (37.8%)
Syntax ≥ 22	16 (55.2%)	28 (62.2%)

Nota: OR= 0.363, valor de $p=0.547$.

Se realizó un análisis de regresión lineal tomando como variable independiente el nivel de HbA1c y como variable dependiente el Syntax score en busca de obtener el tipo de relación que existe entre ambas variables (ver fig.1). Se observó que el grado de dispersión fue amplio para observar una relación directa entre ambas variables.

No obstante, se identificó un perfil del paciente que llega a CEDIMAT. Parece ser que el paciente con niveles de HbA1c > 5.7 y mayor de 50 años es más propenso a presentar severidad de EAC a mayores valores de HbA1c ($R=0.41$). La fuerza de la asociación, sin embargo, es de $R^2=0.12$, por lo que la HbA1c impactó en un 12 por ciento la asociación.

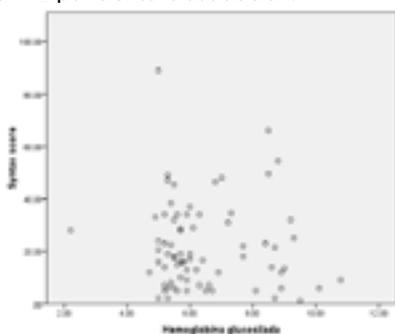


Fig. 1. Relación del SYNTAX Score de acuerdo a nivel de HbA1c.

Discusión

Al revisar varios estudios,^{14,22-28} podemos denotar la similitud que presentan con nuestros datos, en cuanto a edad, sexo, e IMC. Un estudio publicado en el año 2004 sobre los niveles de HbA1c y futuros eventos cardiovasculares entre mujeres sin DM o con niveles elevados de HbA1c se presentó una edad media de 60.5 ± 8.6 y un índice de masa corporal (IMC) que osciló entre 26.5 ± 4.9 .²² En el estudio DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics), la edad observada fue de 60.7 ± 6.7 , el IMC 31.1 ± 6.5 y la HbA1c 7.2 ± 1.6 .²³

Es importante destacar que el 44 por ciento de los pacientes de nuestro estudio presentaron sobrepeso, el cual fue más frecuente en varones y el grado de obesidad ($IMC \geq 30$ kg/m²) fue más común en las mujeres; ambas características se asocian con un valor de p de 0.009, cuando lo comparamos con HbA1c ≥ 5.7 por ciento.

En el estudio de Framingham²⁹ diseñado para brindarle al clínico una orientación en el campo de la prevención primaria de aterosclerosis. A pesar de que se orientó a estimar el riesgo absoluto en relación con enfermedad coronaria, posee el enorme valor de su diseño y el tamaño de la muestra, los cuales permiten estimaciones precisas en cuanto al riesgo anual de enfermedad coronaria. El factor principal lo constituye la edad; y tanto para el valor del colesterol total como para el tabaquismo, el puntaje es mayor cuanto más joven sea el sujeto, en el entendido de que los años de exposición a estas condiciones nocivas determinan un mayor impacto de las lesiones coronarias. Además de los factores de riesgo ya aludidos, se toman en cuenta el valor del colesterol HDL y la cifra de presión arterial sistólica. En nuestro estudio utilizamos parámetros, a través de un cuestionario riguroso y de la revisión del expediente clínico para saber cuáles riesgos tienen los pacientes sometidos a coronariografía en la unidad de hemodinamia de CEDIMAT; y determinamos así una fuerte correlación (un valor de $p=0.003$) entre hipertensión y niveles de HbA1c, es decir que el 93.4 por ciento de los pacientes con niveles elevados de HbA1c ($\geq 5.7\%$) presentan hipertensión versus 71.7 por ciento.

Un estudio publicado en Buenos Aires, Argentina por Lowenstein D y colaboradores sobre la utilidad de la HbA1c como predictor de morbimortalidad en pacientes con DM tipo II sometidos a cirugía de revascularización coronaria,¹³ también se observaron datos similares a nuestro estudio. Del total de la muestra el 85 por ciento los pacientes eran de sexo masculino, la edad media fue de 63 ± 8 años, la HbA1c 6.7 por ciento y el IMC fue de 28 ± 4 kg/m². El 90.8 por ciento de los pacientes resultaron hipertensos, con IAM previo en 38.4 por ciento y además el 83.2 por ciento presentaron lesión severa de 3 vasos.¹³ A pesar de que la población con cirugía de revascularización coronaria (CRVC) en nuestro estudio fue baja; de los 4 pacientes que presentaron CRVC, en todos se observó HbA1c ≥ 5.7 por ciento.

Además observamos una fuerte correlación entre DM conocida y niveles de HbA1c. Aproximadamente 5 por ciento de los pacientes sin diagnóstico previo de DM presentan una glicemia en ayuna > 110 mg/dL pero con HbA1c ≥ 6.5 por ciento versus 20 por ciento de los pacientes con diagnóstico de

DM (valor de $p=0.001$). De acuerdo a estos valores podemos decir que entre la muestra estudiada existen pacientes con nuevo diagnóstico de DM según los lineamientos de la ADA.

En relación a los factores de riesgo también observamos que de los pacientes diabéticos estudiados el 35 por ciento presentó $HbA1c \geq 5.7$ por ciento (OR=0.11; IC 95%: 0.003, 0.35 y $p=0.00002$) y cuando establecimos un punto de corte menos estricto el 28 por ciento presentó $HbA1c \geq 6.5$ por ciento (OR=0.04; IC 95%: 0.01, 0.14 y $p=0.00001$) lo que nos sugiere que los pacientes diabéticos que acuden a realizarse estudios en el departamento de hemodinamia de CEDIMAT, están mal controlados.

En Abril del 2010, en nuestro país se publicó un estudio sobre la prevalencia de EAC en pacientes sometidos a cirugía valvular en el instituto dominicano de cardiología. Durante una recopilación de pacientes de aproximadamente 7 años, observaron que el 20.6 por ciento de los pacientes estudiados tenían enfermedad coronaria; que el sexo femenino fue el menos afectado (18%), la HTA fue el factor de riesgo más asociado (71.4%) y que los segmentos coronarios más afectados fueron la coronaria derecha (57.1%) y la arteria descendente anterior (41.8%).²⁴ Nosotros observamos datos similares, pues las mujeres se presentaron en menor proporción que los hombres (38% vs 62%) y la HTA (85%) fue el antecedente personal patológico más frecuente del total de la muestra. Los principales segmentos afectados fueron: la porción proximal y media de la arteria descendente anterior, la cual representó el 74.3 por ciento de las lesiones y el 60.8 por ciento correspondían a los segmentos: proximal y medio de la coronaria derecha. Es importante mencionar que las lesiones obstructivas severas ($\geq 80\%$) fueron más frecuentes en los pacientes con $HbA1c \geq 5.7$ por ciento (63.5 vs 36.4%) y que las mismas eran de complejidad moderada a severa.

Kornowski y Fuchs¹⁴ publicaron, que obtener un nivel de $HbA1c$ menor a 7 por ciento se asocia con una mejoría en la evolución a largo plazo de los pacientes diabéticos sometidos a intervención coronaria percutánea. Dicho estudio incluyó a 179 pacientes diabéticos y a 60 pacientes no diabéticos sometidos a angioplastia coronaria de manera electiva. En los pacientes diabéticos que tuvieron un control óptimo de la glucemia ($HbA1c < 7\%$) se observó una tasa de revascularización de 15 por ciento a los 12 meses, similar a la encontrada en no diabéticos (18%). En contraste, los pacientes con $HbA1c$ mayor a 7 por ciento, presentaron una tasa de revascularización de 34 por ciento ($p=0.02$).

Aunque los factores que determinan la peor evolución tras las ACTP en los pacientes diabéticos son múltiples, se ha demostrado que presentan una mayor incidencia de reestenosis (el 62 frente al 30%) y una mayor necesidad de nueva ACTP y cirugía de derivación aortocoronaria.¹⁰ En nuestro estudio el 24 por ciento de los pacientes tenían ACTP previo; y al momento de analizar las angioplastias previas observamos que algunos pacientes tenían mayor cantidad de lesiones; tres o más vasos, en comparación de las lesiones presentadas al momento de la inclusión del paciente a nuestro estudio. Además dos pacientes presentaron cierto grado de reoclusión en aquellos stents colocados en un tiempo menor de seis meses, ambos asociados

a niveles elevados de $HbA1c$.

En angiografías seriadas pos-ACTP se ha demostrado una mayor progresión de la aterosclerosis con aparición de nuevas lesiones, tanto en los vasos tratados como en los no tratados. En un estudio con 248 pacientes a los que se repitió la angiografía tras un seguimiento medio de 250 días pos-ACTP se observó que en los diabéticos aparecían nuevas estenosis coronarias en el 16.9 por ciento de los vasos tratados y en el 13.2 por ciento de los vasos no tratados, significativamente más frecuente que en los no diabéticos (el 12.7 y el 7.3%, respectivamente).²⁸

La aparición de las endoprótesis coronarias ha supuesto una clara mejoría de los resultados angiográficos, con una menor incidencia de reestenosis y complicaciones clínicas. El beneficio se ha observado tanto en la población general como en el subgrupo de pacientes diabéticos.²⁸⁻⁹ Con respecto a la ACTP convencional, la utilización de endoprótesis en pacientes diabéticos consigue una reducción significativa en la incidencia de reestenosis (del 59 al 29%; $p < 0,001$), muerte o IAM no fatal (el 14.8 frente al 26.0%; $p = 0.02$) y necesidad de nueva revascularización (el 35.4 frente al 52.1%; $p = 0.001$).²⁸⁻⁹ Los resultados observados en nuestro estudio pudieron haber sido influenciados por el hecho de que algunos pacientes ya habían sido intervenidos por medio de endoprótesis percutánea pudiendo reducir la carga de enfermedad y enlenteciendo la progresión de reestenosis, y por ende un Syntax score más bajo.

La característica más importante del Syntax score para ser enfatizada es que se enfoca en la anatomía de la vasculatura coronaria y no en un plan de tratamiento; tomando en cuenta la complejidad de la lesión coronaria y así obtener evidencia basada en las guías de EAC para seleccionar una técnica de revascularización óptima (ICP o CRVC). El Syntax ha sido desarrollado basado en: el puntaje de Leaman (el cual se basa en la severidad del diámetro luminal estrechado y valorado de acuerdo al flujo sanguíneo usual del ventrículo izquierdo en cada vaso o segmento de vasos), el sistema de clasificación de lesiones ACC/AHA, un sistema de clasificación de la oclusión total, la bifurcación de la lesión según el sistema de Medina y el grado de angulación de la lesión ($\geq 70\%$).³⁰ Al tomar un punto de corte de Syntax score ≥ 22 , observamos que 28 pacientes para un 62.2 por ciento presentaron niveles elevados de $HbA1c \geq 5.7$ y lesiones de gran complejidad. También se observó que un paciente con Syntax score mayor de 15.7, $HbA1c \geq 5.7$ y edad >50 años es más propenso a presentar severidad de EAC a mayores niveles de $HbA1c$ ($R=0.41$); sin embargo, la fuerza de la asociación es débil. Debido a que la $HbA1c$ explica un 12 por ciento de la asociación, se deben tomar en cuenta, otros factores de riesgo tales como: colesterol, triglicéridos, diabetes, entre otras comorbilidades; los cuales componen el 88 por ciento de responsabilidad de la EAC.

Cabe destacar que a pesar de que nuestra hipótesis nula no fue rechazada, se observó que el 68.8 por ciento de los pacientes con niveles de $HbA1c \geq 5.7$ presentan enfermedad coronaria obstructiva ($\geq 50\%$). Además, si utilizamos como punto de corte para el nivel de $HbA1c \geq 5.7$ (pre-diabetes y diabetes) en pacientes mayores de 50 años, el control en la reducción de los niveles de $HbA1c$ impacta en un 12 por

ciento de EAC. Posiblemente, con un aumento de la muestra la asociación incrementaría su porcentaje; por lo que estudios que abarquen un mayor número de pacientes se hacen necesarios para rechazar la hipótesis nula planteada en nuestro estudio.

Las limitaciones radican en ser un estudio observacional, descriptivo, transversal, puede estar presente el sesgo incidencia-prevalencia, es decir que los pacientes pudieran haber presentado el factor de riesgo después de haberse desarrollado la enfermedad, confundiendo así la posible asociación entre los dos parámetros de estudio (HbA1c y EAC). Por lo tanto, se necesitan de estudios prospectivos que incluyan por lo menos tres veces la cantidad de pacientes estudiados en nuestra serie (n=300). Aun así, entendemos que este es el primer estudio que se realiza en el país para estudiar la asociación entre HbA1c y EAC, y que la proyección de la relación entre ambos factores es directamente proporcional en personas mayores de 50 años. De mantenerse la fuerza de la asociación observada sugiere que por sí sola la HbA1c no es suficiente para predecir severidad de la EAC y que por lo tanto se necesitan realizar estudios de base poblacional que incluyan otros factores relacionados con la fisiopatología de la enfermedad y que permitan identificar el riesgo atribuible de cada componente estudiado.

Conclusión

El principal propósito de la investigación ha sido establecer asociación entre hemoglobina glucosilada y enfermedad arterial coronaria; y aportar un trabajo que permita abrirle las puertas a estudios posteriores. Recopilando un total de 100 pacientes, observamos que el diagnóstico de ingreso más frecuente en la unidad de hemodinamia de CEDIMAT es el síndrome coronario agudo de tipo angina inestable. El 50.8 por ciento de los pacientes con HbA1c \geq 5.7 presentaron sobrepeso. El 61 por ciento de los pacientes presentaban niveles elevados de HbA1c, por lo que según los rangos actuales de la ADA 28 por ciento son pre-diabéticos y 33 por ciento diabéticos. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, presentándose en el 85 por ciento de los casos y además relacionándose con niveles elevados de HbA1c \geq 5.7 en 57 pacientes (93.4%). Treinta y nueve pacientes presentaban por angiografía 3 o más vasos afectados, de los cuales 44 por ciento tenían HbA1c \geq 5.7 por ciento. Además 68.8 por ciento de los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva (\geq 50%) presentaban niveles elevados de HbA1c (\geq 5.7%). Los vasos más afectados en la mayoría de los pacientes son los segmentos: proximal y medio de la descendente anterior.

Los pacientes que recibe la unidad de hemodinamia de CEDIMAT presentan lesiones de moderadas a severas, con un porcentaje de obstrucción mayor del 80 por ciento; y un promedio de Syntax score de 22 lo que se asocia a mayor complejidad de las lesiones. Además, los pacientes mayores de 50 años y HbA1c $>$ 5.7 por ciento, presentan una asociación de 12 por ciento para EAC. Niveles elevados de HbA1c (\geq 5.7%) por sí solos no son fuertes predictores de EAC, pero parece ser que en presencia de otros factores de riesgo (HTA, DM, dislipidemia, etc), su valor predictivo aumenta.

Bibliografía

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and

- projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Sigal RJ. La Concentración de Hemoglobina A1c se asocia con aumento de enfermedad cardiovascular y cualquier causa de mortalidad. *Evid Based Med* 2005; 10: 57.
3. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the european prospective investigation into cancer in norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413-420.
4. Sacks DB, ADA/EASD/IDF, Working Group of the HbA1c Assay. Global harmonization of hemoglobin A1c. *Rev Clin Chem* 2005; 51: 681-3.
- 5.
6. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati F, Powe N, et al. Metaanálisis: Hemoglobina glucosilada y enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. *Rev Ann Intern Med* 2004; 141(6):421-431.
7. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Buring JE, Manson JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among U.S. male physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 242-7.
8. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox K, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
9. Lteif AA, Mather KJ, Clark CM. Diabetes and heart disease an evidence-driven guide to risk factors management in diabetes. *Rev Cardiol* 2003; 11: 262–274.
10. Przewlocki T, Pieniazek P, Ryniewicz W, Kostkiewicz M, Olszowska M, Podolec P, et al. Long-term outcome of coronary balloon angioplasty in diabetic patients. *Int J Cardiol* 2000; 76: 7-16.
11. Guindo J, Domingo E, García B, Batalla N, Martí G, Vanegas M, et al. Revascularización coronaria en el paciente diabético. *Rev Esp Cardiol* 2007; 7 (Supl H): 42-8.
12. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: Insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1543-1550.
13. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 946–953.
14. Lowenstein D, Santos M, Sanabria H, Ciccale Smit A, Favalaro R, Gabe E. Utilidad de la hemoglobina glicosilada como predictor de morbimortalidad durante la internación en pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a cirugía de revascularización coronaria. *Rev CONAREC* 2009; 25 (98): 42-3.
15. Kornowski R, Fuchs S. Blood sugar control linked to angioplasty or stenting success rates. *J. Am Coll Cardiol* 2004; 43: 8-14.
16. Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD, Kilgo P, Cooper WA, Morris CD, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1431-7.
17. Khaw KT, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(6): 637-643.
18. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E.

- Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632- 641.
19. Cariou B, Bonnevie L, Mayaudon H, Dupuy O, Ceccaldi B, Bauduceau B. Angiographic characteristics of coronary artery disease in diabetic patients compared with matched non-diabetic subjects. *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13: 134- 141.
 20. Werner GS, Richartz BM, Heinke S, Ferrari M, Figulla HR. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2003; 24:1134- 1142.
 21. Guerci B, Kearney-Schwartz A, Bohme P, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes part I: physiology and methods for exploring the endothelial function. *Diabetes Metab* 2001; 27: 425- 434.
 22. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes, part II: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001; 27: 436- 447.
 23. Blake G, Pradhan A, Manson J, Williams G, Buring J, Ridker P, et al. Hemoglobin A1c level and future cardiovascular events among women. *Arch Intern Med* 2004; 164:757- 761.
 24. Young LH, Wackers F, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: The DIAD study: A randomized controlled. *JAMA* 2009; 301(15):1547-1555.
 25. Morel B, Castillo H, José C, Quiroz H y Ravelo R. Prevalencia de enfermedad arterial coronaria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca valvular en el instituto dominicano de cardiología. *Rev Med Dom* 2010; 71: 61-63.
 26. Mak KH, Faxon DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2003; 24:1087-103.
 27. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91:979-89.
 28. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National heart, lung, and blood institute percutaneous transluminal coronary angioplasty registry. *Circulation* 1996; 94:1818-25.
 29. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J , Dotzer F, Pache J, Hausleiter J, et al. Comparison of stenting with balloon angioplasty for lesions of small coronary vessels in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002; 112: 13- 8.
 30. Van Belle E, Perié M, Braune D, Chmait A, Meurice T, Abolmaali K, et al. Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 410-7.
 31. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Intervention* 2005; 1: 219-227.