

Factores pronósticos de aterosclerosis subclínica en pacientes dislipidémicos

Prognostic factors subclinical atherosclerosis in dyslipidemic patients

Alfredo Herrera González^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9370-2818>

Donel González Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0002-9791-0283>

Teddy Osmín Tamargo Barbeito¹ <https://orcid.org/0000-0002-9107-9601>

Josanne Soto Matos¹ <https://orcid.org/0000-0002-0606-3737>

Yudith Peña Garcell¹ <https://orcid.org/0000-0002-7096-4708>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia. aherreraglez1@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La aterosclerosis subclínica es predictora de eventos vasculares futuros y es diagnosticada por imágenes y biomarcadores sin que existan manifestaciones clínicas.

Objetivo: Identificar los factores pronósticos asociados con la aterosclerosis subclínica en pacientes dislipidémicos.

Método: Se realizó un estudio de cohorte en el Hospital Hermanos Ameijeiras en 1028 pacientes en el periodo de 2016 al 2019.

Resultados: La existencia de placa de ateroma fue de 26,9 %. Existieron diferencias significativas relacionadas al tabaquismo (30,0 % vs 23,7 %). En las variables lipídicas, el promedio de los valores de la LDLc fue superior en los pacientes con placa de ateroma y la relación CT/LDL fue mayor en los que no tienen esta alteración. La frecuencia de engrosamiento del complejo íntima-media mayor de 1,0 mm fue de 37,1 %. Existieron diferencias significativas relacionadas al tabaquismo (30,4 % vs 22,4 %) y la presencia de HTA (56,7 % vs 48,8 %) en las variables lipídicas el promedio de los valores de la HDLc fue superior en los pacientes sin aumento del grosor del complejo íntima-media y la elevación CT/HDL fue mayor en los que presentan dicha alteración.

Conclusiones: Los factores que influyen de manera independiente en la probabilidad de formación de las placas de ateroma son la LDLc (elevada), la edad, los triglicéridos y el sexo masculino y los que influyen en la probabilidad para el engrosamiento del complejo íntima-media son la HDLc (baja), el tabaquismo, y la hipertensión arterial.

Palabras clave: aterosclerosis subclínica; placa de ateroma; íntima-media.

ABSTRACT

Introduction: Subclinical atherosclerosis is a predictor of future vascular events and is diagnosed by imaging and biomarkers without any clinical manifestations.

Objective: To identify the prognostic factors that are associated with subclinical atherosclerosis in dyslipidemic patients.

Method: A cohort study was carried out at the Hermanos Ameijeiras Hospital in 1028 patients in the period from 2016 to 2019.

Results: The existence of atheroma plaque was 26.9%. There were significant differences related to smoking (30.0% vs 23.7%). In the lipid variables, the average of the LDLc values is higher in patients with atheroma plaque and the CT/LDL ratio is higher in those without this alteration. Regarding the frequency of thickening of the intima-media complex greater than 1.0 mm, it was 37.1%. There were significant differences related to smoking (30.4% vs 22.4%) and the presence of HTA (56.7% vs 48.8%) in the lipid variables, the average of the HDLc values is higher in the patients without an increase in the thickness of the intima-media complex and the CT/HDL elevation is greater in those with said alteration.

Conclusions: The factors that independently influence the probability of atheroma plaque formation are LDLc (elevated), age, triglycerides and male sex, and those that influence the probability of thickening of the intima-media complex. They are HDLc (low), smoking, and high blood pressure

Keywords: subclinical atherosclerosis, atheroma plaque, intima-media.

Recibido: 25/09/2020

Aprobado: 01/10/2020

Introducción

La aterosclerosis subclínica es un término que debe ser usado para expresar que existe un grado de evidencia de lesión de la pared arterial sin expresión clínica.⁽¹⁾ Las formas de presentación de la aterosclerosis coincide generalmente con la bien llamada crisis aterosclerótica (el infarto de miocardio, los accidentes cerebrovasculares, las anginas de pecho, la insuficiencia arterial periférica, entre otras.). El desarrollo del diagnóstico por imágenes, los biomarcadores y en el futuro, técnicas novedosas como la nanotecnología y la medicina nuclear combinada con imágenes, permitirán conocer el estado de la pared arterial antes que existan las evidencias clínicas.⁽²⁾

Desde hace algunos años la medicina basada en la evidencia ha comprobado que la ecografía bidimensional de las grandes arterias superficiales constituye un método sencillo y muy útil para la evaluación de la aterosclerosis subclínica, tanto en las fases iniciales, al permitir medir el grosor íntima-media (GIM), como en las más avanzadas, al detectar las placas de ateroma. El incremento del GIM, que es un buen marcador por su sensibilidad demostrada en los primeros estadios de la

aterosclerosis carotídea, es considerado un indicador de aterosclerosis generalizada.⁽³⁾

Se ha descrito la asociación entre aterosclerosis carotídea subclínica evaluada por ecografía y diversos factores de riesgo cardiovascular tradicionales como son: la edad, el índice de masa corporal (IMC), la hipertensión arterial, la diabetes, el tabaquismo, la hiperlipemia y la hiperhomocisteinemia.⁽¹⁾ Existe una asociación entre el aumento del GIM carotídeo y la aterosclerosis coronaria. Igualmente sucede con la relación de este marcador y la predicción de eventos cerebrovasculares.⁽⁴⁾

Se considera además, que si se aceptan todos estos elementos, es vital conocer la existencia de aterosclerosis subclínica en el paciente dislipidémico, ya que en muchas ocasiones se le da una categoría de riesgo teniendo en cuenta los indicadores que evalúan las calculadoras de riesgo cardiovascular, donde no están incluidos los marcadores de aterosclerosis subclínica. Esto permitirá recategorizar a los pacientes, cambiando también la estrategia médica y formulando una intervención para la prevención primaria de manera más racional en relación al costo/beneficio.⁽⁵⁾

El objetivo de esta investigación fue identificar los factores pronósticos asociados con la aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes dislipidémicos.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” durante el período de 2016 al 2019. El universo estuvo constituido por los pacientes dislipidémicos remitidos a la consulta de lípidos del hospital del estudio con sospecha de dislipidemia primaria. La muestra fue de 1028 pacientes que presentaron el colesterol total (CT) mayor de 5,2 mmol/L con o sin triglicéridos (TAG) mayor de 1,8 mmol/L y se excluyeron los pacientes con IMC mayor de 30, consumo habitual de alcohol, TAG mayor de 4,5 mmol/L y la hipertriglicéridemia aislada, debido a que la muestra fue estudiada con el valor de colesterol transportado en la lipoproteína de baja densidad (LDLc), calculado por fórmula matemática en los casos que no se pudo hacer la determinación directa.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, antecedentes personales de tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión arterial y la existencia de los estigmas periféricos de dislipoproteinemias como: xantelasma, xantomas tendinosos y arco lipoideo corneal. El CT, colesterol transportado en la lipoproteína de alta densidad (HDL) y triglicéridos fueron medidos usando métodos directos enzimáticos estándar con reactivos Roche en el autoanalizador Hitachi, el colesterol LDL fue calculado por fórmula de Friedewald: $CT = LDLc + HDLc + VLDLc$ (colesterol transportado en la lipoproteína de muy baja densidad). La medición de GIM se conceptualizó como el engrosamiento entre la íntima y la media, definido como la distancia entre la interface íntima-luz arterial y la

interface de la media-adventicia. La medida en la pared posterior de la carótida común se consideró como patológica si era mayor de 1 mm.

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas (porcentajes) y cuantitativas (media y desviación estándar). Para la comparación de medias entre los grupos según la presencia de placa de ateroma y de aumento del GIM se utilizó la prueba t de *student*. En la comparación de proporciones entre esos grupos se utilizó la prueba chi cuadrado de homogeneidad con y sin corrección según fueran tablas de contingencia de 2*2 o f*c respectivamente. En el caso de la existencia de 25 % o más de frecuencias esperadas menores que 5 en tablas 2*2 se utilizó la prueba de Fisher. Para valorar la influencia de un conjunto de variables sobre la probabilidad de aparición de placa de ateroma y del aumento del GIM se estimaron dos modelos de regresión logística multivariada con respuesta dicotómica. Se estimaron los OR con sus respectivos intervalos de confianza de 95 %. El ajuste de las ecuaciones se evaluó según el resultado de la prueba de Hosmer y Lemeshow.

Resultados

La frecuencia de la existencia de placa de ateroma en la población estudiada (1028) fue de 26,9 % (277 pacientes). El promedio de edad fue de $54,8 \pm 8,21$ vs $53,6 \pm 9,22$. Existieron diferencias significativas en cuanto al tabaquismo (30,0 % vs 23,7 %). En relación con las variables lipídicas, el promedio de los valores de la LDLc es superior en los pacientes con placa de ateroma ($4,34 \pm 1,75$ vs $3,95 \pm 1,54$), y la relación CT/LDL es mayor en los que no tienen esa alteración ($2,02 \pm 1,04$ vs $2,21 \pm 1,19$) (tabla 1).

Tabla 1 - Características demográficas, clínicas y estadísticos descriptivos de las variables lipídicas según la presencia de placa de ateroma

Características	Con placa de ateroma n=277	Sin placa de ateroma n=751	p
Edad media (años)	54,8 ± 8,21	53,6 ± 9,22	0,039 ^a
Grupos de edad (años)			
<20	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0,562 ^b
20-39	17 (6,1 %)	64 (8,5 %)	
40-59	176 (63,5 %)	471 (62,7 %)	
60 y más	84 (30,3 %)	215 (28,6 %)	
Sexo			
Masculino	91 (32,9 %)	206 (27,4 %)	0,104 ^c
Femenino	186 (67,1 %)	545 (72,6 %)	
Tabaquismo	83 (30,0 %)	178 (23,7 %)	0,049 ^c
DM	21 (7,6 %)	38 (5,1 %)	0,164 ^c
HTA	150 (54,2 %)	382 (50,9 %)	0,387 ^c
Xantelasma	21 (7,6 %)	50 (6,7 %)	0,704 ^c
Xantomas tendinosos	4 (1,4 %)	4 (0,5 %)	0,222 ^d
Arco lipoideo corneal	80 (28,9 %)	199 (26,5 %)	0,494 ^c
Características	Con placa de ateroma n=257	Sin placa de ateroma n=751	p*
Colesterol total (mmol/L)	7,42 ± 1,54	7,31 ± 1,37	0,284
LDLc (mmol/L)	4,34 ± 1,75	3,95 ± 1,54	<0,001
HDL (mmol/L)	1,04 ± 0,30	1,07 ± 0,34	0,113
Colesterol no HDL (mmol/L)	6,38 ± 1,53	6,24 ± 1,36	0,147
Triglicéridos (mmol/L)	2,35 ± 0,92	2,45 ± 1,00	0,123
CT/HDL	7,72 ± 2,64	7,37 ± 2,45	0,053
CT/LDL	2,02 ± 1,04	2,21 ± 1,19	0,020

a¹: Prueba t de Student

b: Prueba chi cuadrado de homogeneidad

c: Prueba chi cuadrado de homogeneidad con corrección por continuidad

d: Prueba de Fisher

La frecuencia de engrosamiento del CIM mayor de 1,0 mm en la población estudiada (1028) fue de 37,1 % (381 pacientes). Existieron diferencias significativas en cuanto al tabaquismo (30,4 % vs 22,4 %) y la presencia de HTA (56,7 % vs 48,8 %). En relación con las variables lipídicas según el engrosamiento del complejo íntima-media, el promedio de los valores de la HDLc es superior en los pacientes sin aumento del grosor (1,01 ± 0,31 vs 1,09 ± 0,34) y la elevación CT/HDL es mayor en los que presentan dicha alteración (7,77 ± 2,46 vs 7,29 ± 2,52) (tabla 2).

Tabla 2 - Características demográficas, clínicas y estadísticos descriptivos de las variables lipídicas según la presencia aumento del grosor de la íntima media

Características	Con engrosamiento >1,0 mm CIM n=381	Sin engrosamiento CIM n=647	<i>p</i>
Edad media (años)	54,4 ± 9,10	53,7 ± 8,89	0,193 ^a
Grupos de edad (años)			
<20	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0,520 ^b
20-39	27 (7,1 %)	54 (8,3 %)	
40-59	243 (63,8 %)	404 (62,4 %)	
60 y más	110 (28,9 %)	189 (29,2 %)	
Sexo			
Masculino	266 (69,8 %)	465 (71,9 %)	0,528 ^c
Femenino	115 (30,2 %)	182 (28,1 %)	
Tabaquismo	116 (30,4 %)	145 (22,4 %)	0,005 ^c
DM	22 (5,8 %)	37 (5,7 %)	1,000 ^c
HTA	216 (56,7 %)	316 (48,8 %)	0,018 ^c
Xantelasma	26(6,8%)	45(7,0%)	1,000 ^c
Xantomas tendinosos	4 (1,0 %)	4 (0,6 %)	0,478 ^d
Arco lipoideo corneal	105 (27,6 %)	174 (26,9 %)	0,874 ^c
Características	Con engrosamiento >1,0 mm CIM n=381	Sin engrosamiento CIM n=647	<i>p</i> *
Colesterol total (mmol/L)	7,32 ± 1,42	7,35 ± 1,42	0,807
LDLc(mmol/L)	4,12 ± 1,57	4,02 ± 1,62	0,335
HDLc (mmol/L)	1,01 ± 0,31	1,09 ± 0,34	<0,001
Colesterol no HDL (mmol/L)	6,31 ± 1,41	6,26 ± 1,41	0,527
Triglicéridos (mmol/L)	2,47 ± 0,95	2,40 ± 1,00	0,281
CT/HDL	7,77 ± 2,46	7,29 ± 2,52	0,003
CT/LDL	2,08 ± 1,05	2,21 ± 1,21	0,070

a: Prueba t de Student

b: Prueba chi cuadrado de homogeneidad

c: Prueba chi cuadrado de homogeneidad con corrección por continuidad

Las variables que influyen de manera independiente en la probabilidad de tener placa de ateroma son: la edad, el sexo masculino, la LDLc y los triglicéridos. A medida que aumenta la edad y el valor de la LDLc, se incrementa el odds ration (OR), la oportunidad de tener placa de ateroma. El OR de que aparezca una placa de ateroma es 1,4 veces mayor en los hombres. A medida que aumenta el valor de los triglicéridos, el OR de tener una placa de ateroma disminuye (fig. 1).

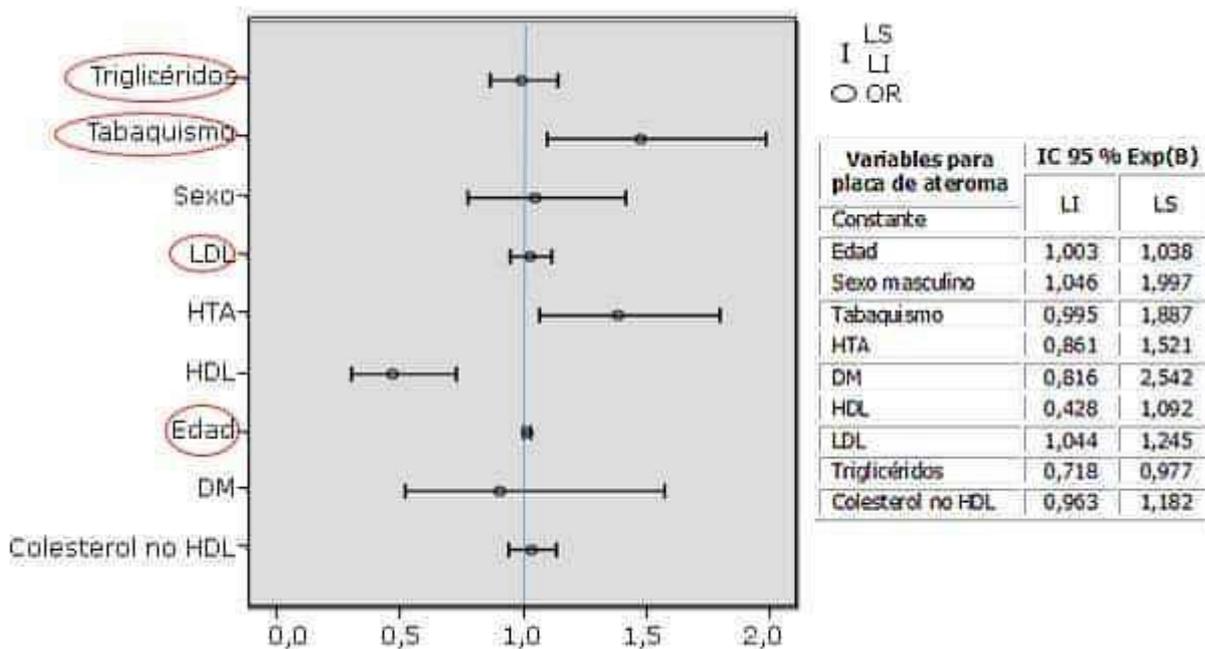


Fig. 1 - Resultados de la regresión logística multivariada para la estimación de la probabilidad de ocurrencia de la placa de ateroma.

Las variables que influyen de manera independiente en la probabilidad de que aumente el CIM son el tabaquismo, la HTA y la HDL. A medida que disminuye el valor de la HDL, aumenta el OR de que se incremente el grosor de la íntima media. La probabilidad de que el OR engruese el complejo íntima-media es aproximadamente 1,5 veces mayor en los pacientes que fuman y 1,4 veces mayor en los pacientes que son hipertensos (fig. 2).

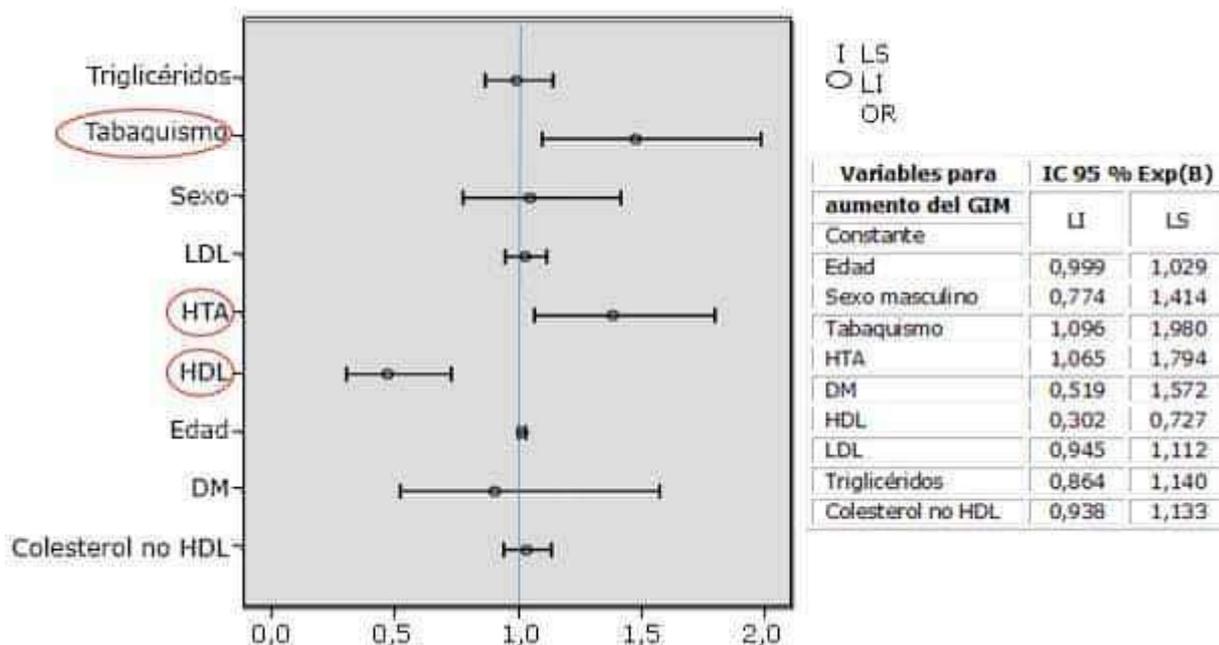


Fig. 2 - Resultados de la regresión logística multivariada para la estimación de la probabilidad del aumento del CIM.

Discusión

En este estudio se evidenció un número muy elevado de pacientes con dislipidemia que presentan aterosclerosis carotídea subclínica, valorada como un aumento de CIM y/o presencia de placas de ateroma. Este dato está de acuerdo con el concepto de que la aterosclerosis es una enfermedad generalizada que afecta simultáneamente a varios territorios arteriales.

Se ha referido que cada aumento de 0,1 mm del CIM en la arteria carótida común se acompaña de un incremento de 11 % en el riesgo de presentar infarto agudo de miocardio.⁽⁶⁾

La edad se ha encontrado asociada a la aterosclerosis carotídea, tanto en este estudio como en otros previos^(1,7) que valoraron a poblaciones con y sin enfermedad coronaria. El tabaquismo también estuvo asociado a la aterosclerosis de la carótida en el presente estudio y en las bibliografías revisadas.^(1,7)

En esta investigación el análisis multivariado objetivó una asociación positiva entre las concentraciones del LDLc (elevada) y la existencia de placa de ateroma, que indica la relación de este parámetro lipídico con las fases más avanzadas de aterosclerosis subclínica. El aumento de Lp (a) y de homocisteína se ha relacionado con la aterosclerosis coronaria y carotídea.⁽⁸⁾ En el presente estudio las concentraciones de ambos parámetros no se estudiaron, por la no planificación al no contar con dichos exámenes de forma rutinaria en la consulta, pero en las literaturas revisadas no se asociaron con el CIM ni con el número de placas.

Desde el punto de vista univariado se encontró una asociación con el tabaquismo. La existencia de esta adicción es bien reconocida como un factor de riesgo en la aparición de aterosclerosis. Desde los primeros estudios en la década del 50 del siglo pasado, la HTA también es un factor importante en el desarrollo de aterosclerosis donde se invocan mecanismos de disfunción endotelial hasta mecánicos.^(9,10)

La HDLc con niveles bajos siempre se ha comportado inversamente proporcional a su valor con la aparición de aterosclerosis. La actividad de la HDLc no solo es por el mecanismo del transporte reverso del colesterol, sino también por su actividad biológica como son: la antiagregación plaquetaria, el estímulo positivo a la apoptosis de las células del musculo liso arterial, la disminución de la actividad migratoria de los fibroblastos, entre otros efectos importantes que ayudan a la no aparición de aterosclerosis o estabilidad de la placa.⁽¹¹⁾

La relación CT/HDLc con el GIM es significativo. Este es un índice muy importante, quizás el más usado en la práctica de los expertos del tema, aunque no es el único de los índices pronósticos predictivos que puede calcularse a partir del lipidograma completo. Cuando esta relación es mayor de 5, se hace muy evidente la complejidad del perfil lipídico y la probabilidad del desarrollo de aterosclerosis.⁽¹²⁾

En el análisis univariado se demostró la relación entre la edad, el sexo masculino, la LDLc similar a lo reportado en la literatura⁽¹³⁾ y los TAG que influyen de manera independiente en la aparición de las placas de ateroma.

Se conoce que el sexo masculino es un factor de riesgo no modificable e incluso determinado por la edad, que es un marcador tener más de 35 años en el hombre y/o presentar enfermedad vascular o muerte súbita antes de los 55 años, y en la mujer se considera después de los 65 años.⁽¹⁴⁾

La relación de la variable TAG con la existencia de placa de ateroma mostró un resultado discordante con lo encontrado en la práctica clínica y en la literatura revisada, ya que se vio que a medida que aumentó su valor, se disminuía la probabilidad de tener placa de ateroma. Se puede inferir que existe un sesgo en esta serie de enfermos, porque se excluye a los pacientes con hipertrigliceridemia aislada, además con un límite a la inclusión de pacientes hiperlipémicos o con dislipoproteinemias mixtas que tengan TAG mayor de 4,5 mmol/L, ya que utilizamos para obtener el valor de LDLc la solución por el cálculo a partir de la fórmula matemática de Friedewald.⁽¹⁴⁾

Los factores que influyen de manera independiente en la probabilidad para el engrosamiento del GIM son la HDLc (baja), el tabaquismo, y la HTA. Mientras que lo que influyen en la probabilidad de formación de las placas de ateroma son la LDLc (elevada), la edad, los triglicéridos y el sexo masculino.

Referencias bibliográficas

1. Mitu O, Roca M, Floria M, Petris AO, Graur M, Mitu F. Subclinical cardiovascular disease assessment and its relationship with cardiovascular risk SCORE in a healthy adult population: A cross-sectional community-based study. *Clin Investig Arterioscler.* 2017[acceso: 7/09/2020];29(3):111-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377040/>
2. Luirink IK, Kuipers IM, Hutten BA, Planken RN, Backx APCM, Groothoff JW, *et al.* Coronary computed tomography angiography and echocardiography in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019[acceso: 7/09/2020];285:87-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31048103/>
3. Zhang P, Li D, Su Y, Wang X, Sun J, Xu Y, *et al.* Assessment of myocardial strain in children with risk factors for atherosclerosis with use of 3D speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2018[acceso: 7/09/2020];35(4):487-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29399870/>
4. Fernström M, Fernberg U, Eliason G, Hurtig-Wennlöf A. Aerobic fitness is associated with low cardiovascular disease risk: the impact of lifestyle on early risk factors for atherosclerosis in young healthy Swedish individuals-the Lifestyle, Biomarker, and Atherosclerosis study. *Vasc Health Risk Manag.* 2017[acceso: 7/09/2020];13:91-99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28352184/>
5. Moreyra E Jr, Lorenzatti D, Moreyra C, Arias V, Tibaldi MA, Lepori AJ, *et al.* Comparison of risk scores to predict subclinical atherosclerosis. *Medicina (B Aires).* 2019[acceso: 7/09/2020];79(5):373-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671387/>
6. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, García-Ruiz JM, Peñalvo JL, Gómez-Talavera S, *et al.* Subclinical Atherosclerosis Burden by 3D Ultrasound in Mid-Life: The PESA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017[acceso: 7/09/2020];70(3):301-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705310/>
7. Djekic D, Pinto R, Repsilber D, Hyotylainen T, Henein M. Serum untargeted lipidomic profiling reveals dysfunction of phospholipid metabolism in subclinical coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2019[acceso: 7/09/2020];15:123-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190850/>
8. Abdaly MS, Azizi MS, Wijaya IP, Nugroho P, Purnamasari D. Subclinical Atherosclerosis in Young Adult Population with First Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones.* 2019[acceso: 7/09/2020];51(2):169-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383833/>
9. Çetin M, Erdoğan T, Kırış T, Özyıldız AG, Ergül E, Durakoğlugil E, *et al.* Endothelial dysfunction, subclinical atherosclerosis and LDL cholesterol are the independent predictors of left atrial functions in hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020[acceso: 7/09/2020];36(1):69-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586295/>
10. Spannella F, Di Pentima C, Giulietti F, Buscarini S, Ristori L, Giordano P, *et al.* Prevalence of Subclinical Carotid Atherosclerosis and Role of Cardiovascular Risk

Factors in Older Adults: Atherosclerosis and Aging are Not Synonyms. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020[acceso: 7/09/2020];27(3):231-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219668/>

11. Al Rifai M, Martin SS, McEvoy JW, Nasir K, Blankstein R, Yeboah J, *et al.* The prevalence and correlates of subclinical atherosclerosis among adults with low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Atherosclerosis. 2018[acceso: 7/09/2020];274:61-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29751286/>

12. Toth PP, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G, Biancucci T, *et al.* Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. Front Pharmacol. 2016[acceso: 7/09/2020];6:299. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779019/>

13. Caliskan Z, Demircioglu K, Sayar S, Kahraman R, Caklili O, Ozcan FB, *et al.* Lipid profile, atherogenic indices, and their relationship with epicardial fat thickness and carotid intima-media thickness in celiac disease. North Clin Istanbul. 2019[acceso: 7/09/2020];6(3):242-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31650110/>

14. Zheng T, Ge B, Liu H, Chen B, Qin L, Xiao L, *et al.* Triglyceride-mediated influence of serum angiotensin-like protein 8 on subclinical atherosclerosis in type 2 diabetic patients: results from the GDMD study in China. Cardiovasc Diabetol. 2018[acceso: 7/09/2020];17(1):84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007407/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Alfredo Herrera González: Concepción, diseño del estudio y redacción del manuscrito.

Donel González Díaz: Redacción del manuscrito.

Teddy Osmín Tamargo Barbeito: Interpretación y análisis de los resultados. Revisión crítica del estudio.

Josanne Soto Matos: Adquisición de los datos y revisión crítica del estudio.

Yudith Peña Garcell: Búsqueda y descarga de la información, revisión crítica del estudio.