

Artículo original

Implicaciones pronósticas de los índices fisiológicos coronarios en pacientes con diabetes mellitus



Doyeon Hwang^{a,◇}, Jinlong Zhang^{a,◇}, Joo Myung Lee^b, Joon-Hyung Doh^c, Chang-Wook Nam^d, Eun-Seok Shin^e, Masahiro Hoshino^f, Tadashi Murai^f, Taishi Yonetsu^g, Hernán Mejía-Rentería^h, Tsunekazu Kakuta^f, Javier Escaned^{h,i} y Bon-Kwon Koo^{a,j,*}

^aDepartment of Internal Medicine and Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital, Seúl, Corea del Sur

^bDivision of Cardiology, Department of Internal Medicine, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur

^cDepartment of Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Corea del Sur

^dDepartment of Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Corea del Sur

^eDivision of Cardiology, Ulsan Hospital, Ulsan, Corea del Sur y Department of Cardiology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Corea del Sur

^fDivision of Cardiovascular Medicine, Tsuchiura Kyodo General Hospital, Ibaraki, Japón

^gDepartment of Cardiovascular Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokio, Japón

^hInstituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

ⁱCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España

^jInstitute of Aging, Seoul National University, Seúl, Corea

Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2019

Aceptado el 29 de mayo de 2020

On-line el 2 de septiembre de 2020

Palabras clave:

Enfermedad coronaria

Diabetes mellitus

Reserva de flujo coronario

Reserva fraccional de flujo

Índice de resistencia microcirculatoria

RESUMEN

Introducción y objetivos: El valor pronóstico de los índices de fisiología coronaria en pacientes con diabetes mellitus (DM) tras revascularización coronaria diferida no se ha investigado en profundidad.

Métodos: Se analizó a 714 pacientes (235 con DM) con revascularización diferida según reserva de flujo fraccional (> 0.80). Se realizó una evaluación fisiológica exhaustiva, incluida la reserva de flujo coronario (RFC), el índice de resistencia microcirculatoria y la reserva fraccional de flujo, en el momento del aplazamiento de la revascularización. Los valores medios de RFC (2,88), reserva de flujo fraccional (0,88) e índice de resistencia microcirculatoria (17,85) se usaron para clasificar grupos de pacientes con índice alto o bajo. El objetivo primario fue el resultado compuesto orientado al paciente (POCO) a los 5 años, incluida la muerte por cualquier causas, cualquier infarto de miocardio y cualquier revascularización.

Resultados: Comparada con la población sin DM, la población con DM mostró mayor riesgo de POCO (HR = 2,49; IC95%, 1,64–3,78; p < 0,001). En la población con DM, el grupo con baja RFC tuvo mayor riesgo de POCO que el grupo con RFC alta (HR = 3,22; IC95%, 1,74–5,97; p < 0,001). Por el contrario, los valores de RFC no pudieron diferenciar el riesgo de POCO en la población sin DM. Hubo una interacción significativa entre RFC y la presencia de DM respecto al riesgo de POCO (interacción p = 0,025). Los predictores independientes de POCO fueron RFC baja y antecedentes familiares de enfermedad coronaria en la población con DM, y el porcentaje de estenosis y la enfermedad multivasa en la población sin DM.

Conclusiones: La asociación entre los índices fisiológicos coronarios y los resultados clínicos es diferente según la presencia de DM. La RFC es el factor pronóstico más importante en pacientes con DM, pero no en aquellos sin DM en pacientes con revascularización diferida.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognostic implications of coronary physiological indices in patients with diabetes mellitus

ABSTRACT

Introduction and objectives: No thorough investigation has been performed of the prognostic value of coronary physiological indices in patients with diabetes mellitus (DM) after coronary revascularization deferral.

Methods: We analyzed 714 patients (235 with DM) with deferred revascularization according to fractional flow reserve (> 0.80). A comprehensive physiological evaluation including coronary flow reserve (CFR), index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve was performed at the time of revascularization deferral. The median values of the CFR (2.88), fractional flow reserve (0.88), and index of microcirculatory resistance (17.85) were used to classify patients into high- or low-index

Keywords:

Coronary artery disease

Diabetes mellitus

Coronary flow reserve

Fractional flow reserve

Index of microcirculatory resistance

* Autor para correspondencia: Department of Internal Medicine and Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital, 101 Daehang-ro, Chongno-gu, Seúl, 110-744, Corea.

Correo electrónico: bkkoo@snu.ac.kr (B.-K. Koo).

◇ Ambos autores han contribuido por igual a este trabajo.

groups. The primary outcome was the patient-oriented composite outcome (POCO) at 5 years, comprising all-cause death, any myocardial infarction, and any revascularization.

Results: Compared with the non-DM population, the DM population showed higher risk of POCO (HR, 2.49; 95%CI, 1.64-3.78; $P < .001$). In the DM population, the low-CFR group had a higher risk of POCO than the high-CFR group (HR, 3.22; 95%CI, 1.74-5.97; $P < .001$). In contrast, CFR values could not differentiate the risk of POCO in the non-DM population. There was a significant interaction between CFR and the presence of DM regarding the risk of POCO (P for interaction = .025). Independent predictors of POCO were a low CFR and family history of coronary artery disease in the DM population and percent diameter stenosis and multivessel disease in the non-DM population.

Conclusions: The association between coronary physiological indices and clinical outcomes differs according to the presence of DM. In deferred patients, CFR is the most important prognostic factor in patients with DM, but not in those without DM.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

DM: diabetes mellitus
EC: enfermedad coronaria
IRM: índice de resistencia microvascular
RFC: reserva de flujo coronario
RFF: reserva fraccional de flujo

INTRODUCCIÓN

La isquemia miocárdica es el factor pronóstico más importante en pacientes con enfermedad coronaria (EC)¹. La guía vigente recomienda identificar las lesiones coronarias causantes de isquemia con la reserva fraccional de flujo (RFF) o determinando el índice diastólico instantáneo sin ondas como métodos invasivos estándares¹. No obstante, los pacientes siguen sufriendo eventos cardiovasculares adversos incluso después de diferir la revascularización según la RFF, lo que puede deberse a una disfunción microvascular que puede causar isquemia o fomentar la progresión de la enfermedad obstructiva^{2,3}. Tener conocimiento de la existencia de mecanismos ocultos de disfunción coronaria podría hacer que se llevara a cabo una supervisión más estrecha del paciente y se aplicaran tratamientos más específicos que a la larga mejorarían los resultados de los pacientes³. En consecuencia, identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares adversos en el futuro es una cuestión clínicamente importante, incluso después de una estrategia de revascularización fisiológica guiada.

La presencia de diabetes mellitus (DM) se relaciona con EC y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares^{4,5}. Estudios previos demostraron que los pacientes con DM tenían más probabilidades de sufrir enfermedad multivascular y enfermedad difusa de pequeños vasos^{6,7} y se relacionaban con vulnerabilidad de la placa con una carga aterosclerótica más significativa con placas ricas en lípidos⁸. Además, la disfunción microvascular, que se observa con mayor frecuencia en los pacientes con DM^{9,10}, es uno de los principales determinantes de los resultados a largo plazo en esta población de pacientes¹¹. En consecuencia, la fisiología coronaria en las lesiones coronarias diferidas podría ser distinta y tener un valor pronóstico diferente en la población con DM. En consecuencia, el objetivo es investigar las implicaciones pronósticas de los índices fisiológicos coronarios en la población con DM.

MÉTODOS

Población del estudio

La población del estudio procede del registro *International Collaboration of Comprehensive Physiologic Assessment*, que incluye datos sobre los pacientes de 3 registros prospectivos de 5 hospitales universitarios de Corea, el *Tsuchiura Kyodo General Hospital* en Ibaraki, Japón, y el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España^{3,12-15}. Todos los pacientes incluidos se sometieron a evaluaciones fisiológicas coronarias exhaustivas (RFF, reserva de flujo coronario [RFC] e índice de resistencia microcirculatoria [IRM]) durante la angiografía coronaria, y en todos los registros se aplicaron los mismos criterios de exclusión. La RFF se cuantificaba en las estenosis intermedias para determinar la significación hemodinámica, y la RFC y el IRM se cuantificaban como parte de la práctica clínica sistemática y con fines de investigación. Los criterios de exclusión fueron la inestabilidad hemodinámica, la disfunción del ventrículo izquierdo y una lesión responsable del síndrome coronario agudo.

El registro *International Collaboration of Comprehensive Physiologic Assessment* contaba con 1.397 pacientes con 1.694 vasos. Según el objetivo de este estudio, en este análisis se incluyó a 714 pacientes con 988 vasos con revascularización coronaria diferida en función de la RFF ($> 0,80$). En pacientes con afección de varios vasos, el vaso representativo era aquel con el menor valor de RFF. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de cada centro participante y se llevó a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los centros incluidos están listados en la [tabla 1 del material adicional](#). Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado. El protocolo del estudio se registró en ClinicalTrials.gov (NCT03690713).

Angiografía coronaria invasiva y determinación de los índices fisiológicos

La angiografía coronaria invasiva se realizó con técnicas estándares. En resumen, todos las angiografías se obtuvieron tras la administración intracoronaria de nitrato (100 o 200 μg). El análisis coronario cuantitativo (ACC) se realizó en cada uno de los laboratorios de los registros incluidos con un *software* validado. Se evaluaron el diámetro de referencia de los vasos, el diámetro luminal mínimo, la estenosis en porcentaje del diámetro y la longitud de la lesión. Los índices fisiológicos coronarios se cuantificaron después de la angiografía diagnóstica¹². Tras conectar un catéter guía, se calibró un alambre guía con sensor de temperatura y presión en la punta (Abbott Vascular, Estados

Unidos) y se igualó a la presión aórtica. A continuación, se posicionó en la parte distal de una arteria coronaria. Se obtuvo la RFF durante la hiperemia máxima y se definió como el valor más bajo de presión media en la arteria coronaria distal respecto a la presión media aórtica en estado de hiperemia. La RFC se calculó como la proporción del tiempo de tránsito medio (TTM) en reposo con respecto al TTM hiperémico. Para obtener el TTM, se administraron 3 inyecciones de solución salina a temperatura ambiente, y se obtuvieron las curvas de termodilución tanto en estado hiperémico como en reposo. El estado hiperémico se indujo mediante la administración intravenosa de adenosina (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Después de cada medición se retiró el cable de presión para comprobar que hubiera desviación de la presión. El IRM se calculó como la presión de la arteria coronaria distal \times TTM durante la hiperemia, y todos los valores del IRM se ajustaron al apoyo colateral esperado utilizando la fórmula de Yong ($\text{Pa} \times \text{TTM} \times [1,35 \times \text{Pd} / \text{Pa}] - 0,32$)¹⁶.

Recogida de datos, resultados clínicos y clasificación de los pacientes

La recogida de datos se llevó a cabo utilizando una plantilla estandarizada con definiciones estandarizadas de las variables. Este formulario se utilizó para registrar los datos clínicos, angiográficos y fisiológicos de los pacientes incluidos en el estudio en el momento del procedimiento inicial. Los datos sobre los resultados clínicos se obtuvieron en las visitas ambulatorias o por teléfono. Se incluyeron características iniciales, como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, los factores de riesgo convencional (como hipertensión, DM, dislipemia, tabaquismo, antecedentes de infarto de miocardio y revascularización, y los antecedentes familiares de EC), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%) y la presencia de enfermedad multivascular. El índice de masa corporal se definió como el peso (en kilos) dividido por el cuadrado de la estatura (en metros). Se definió hipertensión como la presencia de una presión arterial sistólica > 140 mmHg, una presión arterial diastólica > 90 mmHg, antecedentes de hipertensión o toma de fármacos antihipertensores. Se definió DM como una glucosa en ayunas > 126 mg/dl, antecedentes de DM o la toma de fármacos para la DM. La dislipemia se definió como cifras de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad > 160 mg/dl, antecedentes de dislipemia o toma de fármacos hipolipemiantes. Se consideró que los pacientes eran fumadores si habían fumado de manera regular durante los 12 meses anteriores. Se cuantificó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante estimación ecocardiográfica en modo M para evaluar la función sistólica y se definió enfermedad multivascular como la presencia de por lo menos 2 arterias coronarias epicárdicas principales con estenosis de la luz superior al 50%. Los investigadores principales de cada registro requirieron todos los datos para mandarlos al Hospital Universitario Nacional de Seúl, Corea. El equipo de control central de este hospital comprobó 2 veces toda la información presentada.

El objetivo primario fue el compuesto orientado al paciente (POCO) a los 5 años, que incluye la mortalidad total, todo infarto de miocardio y toda revascularización. Todos los resultados clínicos se ajustaron a las definiciones del Consorcio de Investigación Académica, incluido el anexo a la definición de infarto de miocardio^{17,18}.

Se agrupó a todos los pacientes según los valores de RFC, RFF e IRM en un vaso representativo. Se utilizaron los valores medios de la RFC (2,88), la RFF (0,88) y el IRM (17,85) para clasificar a los pacientes en grupos de RFC, RFF e IRM altos o bajos respectivamente.

Análisis estadístico

Las variables categóricas expresan número y frecuencia relativa y las variables continuas, media \pm desviación estándar. Se realizó la prueba de la t de Student para comparar las variables continuas. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para calcular la incidencia acumulada de los resultados clínicos, y una prueba de rangos logarítmicos para evaluar las diferencias entre los grupos. Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para calcular las *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Además, se utilizaron los modelos multivariantes de riesgos proporcionales de Cox para identificar los predictores independientes del POCO en función de la presencia de DM. Los modelos incluían covariables que se consideraban clínicamente fiables o que se relacionaban con los resultados clínicos (análisis univariante, $p < 0,1$). Para evaluar la importancia relativa de las covariables en la predicción del POCO, se calcularon las ganancias de información de las variables con el método de remuestreo con permutación 5.000. La ganancia de información tiene el efecto de una variable de interés y se define como el cambio en la entropía de la información entre antes y después de agregar la variable determinada¹⁹. La entropía es una medida de la aleatoriedad de la distribución de los datos. Una mayor ganancia de información significa que la covariable proporciona más información para clasificar el resultado clínico. Además, se utilizó la línea de regresión suavizada del diagrama de dispersión ponderado localmente (*locally weighted scatterplot smoothing* [LOWESS]) para explorar el valor pronóstico de la RFC. Todos los valores de p eran bilaterales y se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Para el análisis estadístico, se utilizó la versión 3.4.3 del paquete estadístico R (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTADOS

Características de los pacientes

De los 714 pacientes incluidos en este estudio, 235 (32,9%) padecían DM. Las características basales de los pacientes y de las lesiones se muestran en la [tabla 1](#). Comparados con los pacientes sin DM, los pacientes con DM eran mayores ($63,1 \pm 10,6$ frente a $65,7 \pm 9,7$ años; $p = 0,001$) y con un índice de masa corporal mayor ($24,6 \pm 3,4$ frente a $25,4 \pm 4,3$; $p = 0,027$) y una prevalencia de hipertensión también mayor (el 55,7 frente al 74,9%; $p < 0,001$). Ni el cuadro clínico ni la presencia de enfermedad multivascular fueron significativamente distintos entre las poblaciones con DM y sin DM.

Características de la lesión y resultados clínicos según la presencia de diabetes mellitus

La gravedad de la lesión anatómica no difirió entre los pacientes con y sin DM (estenosis diametral del $41,7\% \pm 13,9\%$ frente a $40,3\% \pm 15,5\%$; $p = 0,245$; longitud de la lesión, $11,4 \pm 7,4$ frente a $11,6 \pm 7,2$ mm; $p = 0,846$). No obstante, el diámetro de referencia del vaso era menor en los pacientes con DM que en aquellos sin DM ($2,86 \pm 0,62$ frente a $3,02 \pm 0,66$ mm; $p = 0,002$) ([figura 1](#) y [tabla 1](#)). En términos de índices fisiológicos, los pacientes con DM mostraron valores de RFC y RFF más bajos que aquellos sin DM (RFC, $2,90 \pm 1,22$ frente a $3,15 \pm 1,26$; $p = 0,011$; RFF, $0,88 \pm 0,05$ frente a $0,89 \pm 0,05$; $p = 0,012$) ([figura 1](#) y [tabla 1](#)). No hubo diferencias significativas en el IRM entre los pacientes con y sin DM ($21,8 \pm 17,8$ frente a $21,9 \pm 14,1$; $p = 0,978$) ([figura 1](#) y [tabla 1](#)).

Comparada con la población sin DM, la población con DM mostró un mayor riesgo de POCO a los 5 años (el 6,9 frente al 17,4%; HR = 2,49; IC95%, 1,64-3,78; $p < 0,001$) ([figura 2](#) y [tabla 2](#)). El mayor riesgo de POCO en la población con DM se debió principalmente al

Tabla 1
Características basales

	Total (n = 714)	Población con DM (n = 235)	Población sin DM (n = 479)	p
Características de los pacientes				
Edad (años)	63,9 ± 10,4	65,7 ± 9,7	63,1 ± 10,6	0,001
Varones	516 (72,3)	178 (75,7)	338 (70,6)	0,173
Índice de masa corporal	24,9 ± 3,7	25,4 ± 4,3	24,6 ± 3,4	0,027
Hipertensión	443 (62,0)	176 (74,9)	267 (55,7)	< 0,001
PAS (mmHg)	131,5 ± 18,0	132,2 ± 18,5	131,3 ± 17,8	0,642
PAD (mmHg)	79,4 ± 9,8	78,7 ± 10,0	79,6 ± 9,7	0,431
Dislipemia	437 (61,2)	156 (66,4)	281 (58,7)	0,056
Colesterol total (mg/dl)	163,9 ± 36,5	158,0 ± 34,1	166,8 ± 37,4	0,004
cLDL (mg/dl)	92,7 ± 29,4	85,8 ± 25,6	96,1 ± 30,6	< 0,001
cHDL (mg/dl)	46,4 ± 12,3	46,2 ± 13,0	46,5 ± 11,9	0,805
Fumador en el momento del estudio	153 (21,4)	50 (23,4)	98 (20,5)	0,421
Infarto de miocardio previo	28 (3,9)	9 (8,2)	19 (6,7)	0,779
Revascularización previa	131 (18,3)	42 (31,8)	89 (26,7)	0,324
Antecedentes familiares de EC	77 (10,8)	14 (6,6)	63 (14,7)	0,004
Presentación con SCA	123 (17,2)	34 (14,5)	89 (18,6)	0,207
FEVI (%)	61,9 ± 10,0	61,8 ± 9,4	62,0 ± 10,2	0,758
Enfermedad multivaso	287 (40,2)	103 (43,8)	184 (38,4)	0,192
Cuadro clínico				
IAMCEST	2 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)	0,747
AI/IAMSEST	87 (12,2)	27 (11,4)	60 (12,5)	
Angina de pecho estable	625 (87,5)	207 (88,1)	418 (87,3)	
Angiografía coronaria cuantitativa				
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,96 ± 0,65	2,86 ± 0,62	3,02 ± 0,66	0,002
Diámetro luminal mínimo (mm)	1,78 ± 0,60	1,68 ± 0,55	1,82 ± 0,62	0,004
Diámetro de la estenosis (%)	40,8 ± 15,0	41,7 ± 13,9	40,3 ± 15,5	0,245
Longitud de la lesión (mm)	11,5 ± 7,3	11,4 ± 7,4	11,6 ± 7,2	0,846
Índices fisiológicos invasivos				
Reserva de flujo coronario	3,07 ± 1,25	2,90 ± 1,22	3,15 ± 1,26	0,011
Reserva fraccional de flujo	0,88 ± 0,05	0,88 ± 0,05	0,89 ± 0,05	0,012
Índice de resistencia microcirculatoria	21,9 ± 15,4	21,8 ± 17,8	21,9 ± 14,1	0,978
Estado de la DM				
HbA _{1c} (%)		7,1 ± 1,1		
Duración de la DM (años)		9,1 ± 9,3		
Hipoglucemiantes orales		188 (81,4)		
Insulina		34 (14,2)		

AI: angina inestable; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCA: síndrome coronario agudo. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

mayor riesgo de muerte por cualquier causa (el 6,1% de los pacientes con DM frente al 1,4% de los pacientes sin DM; HR = 3,74; IC95%, 1,89-7,41; p < 0,001) y de alguna revascularización (el 12,0% de los pacientes con DM frente al 5,5% de los pacientes sin DM; HR = 2,15; IC95%, 1,39-3,32; p < 0,001) (tabla 2).

Resultados clínicos según los índices fisiológicos y la presencia de diabetes mellitus

La relación entre los índices fisiológicos y los resultados a largo plazo de los pacientes fueron significativamente distintos entre aquellos con y sin DM. En la población con DM, el grupo con RFC baja presentaba un mayor riesgo de POCO que el grupo con RFC alta (HR = 3,22; IC95%, 1,74-5,97; p < 0,001) (figura 3 y tabla 3). En cambio, una RFF baja o uno IRM alto solo mostraban cierta tendencia a mayor riesgo de POCO (grupos de RFF baja frente a alta,

el 20,3 frente al 12,4%; HR = 1,48; IC95%, 1,00-2,20; p = 0,053; grupos con IRM alto frente a IRM bajo, el 20,2 frente al 13,9%; HR = 1,54; IC95%, 0,73-3,24; p = 0,252).

Los valores de la RFC y la RFF no sirvieron para diferenciar el riesgo de POCO en la población sin DM. Los grupos de RFC baja y RFF baja mostraron un riesgo comparable de POCO a los 5 años con respecto a los grupos de RFC alta y RFF alta (grupos de RFC baja frente a alta, el 6,8 frente al 6,9%; HR = 0,99; IC95%, 0,47-2,10; p = 0,983; grupos de RFF baja frente a alta, el 7,1 frente al 6,6%; HR = 1,05; IC95%, 0,61-1,79; p = 0,862) (figura 3 y tabla 3). El IRM mostró una relación dudosa con riesgo de POCO en la población sin DM (HR = 2,08; IC95%, 1,00-4,31; p = 0,050) (figura 3 y tabla 3).

Cuando los valores de la RFC se trataron como una variable continua, el riesgo de POCO a 5 años aumentó de manera significativa con una disminución de la RFC en la población con DM (HR = 1,71; IC95%, 1,39-2,11; p < 0,001), pero no en la población sin DM (HR = 1,13; IC95%, 0,85-1,50; p = 0,418)

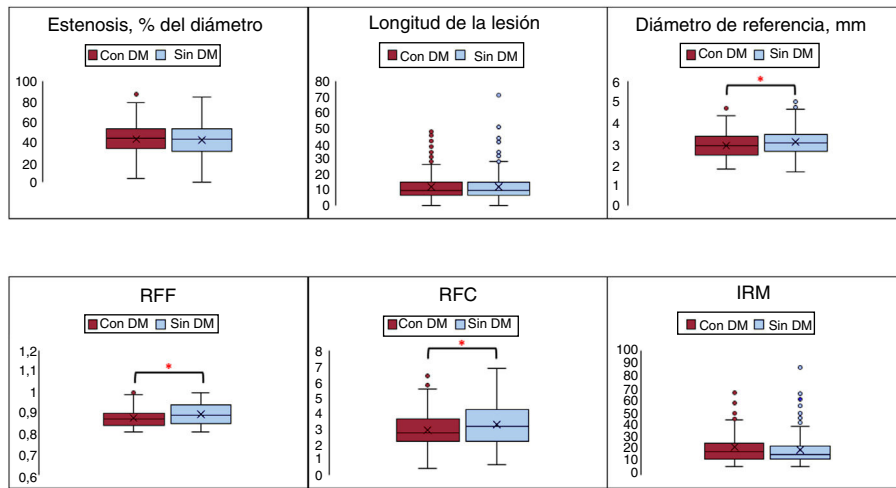


Figura 1. Características angiográficas y fisiológicas en función de la presencia de DM. La gravedad de las lesiones angiográficas, evaluada mediante la estenosis en porcentaje del diámetro y la longitud de la lesión, no fue significativamente distinta entre los pacientes con y sin DM. Con respecto a los índices fisiológicos coronarios, los valores de la RFC y la RFF fueron menores en los pacientes con DM que en aquellos sin DM. Cada recuadro oscila entre los cuartiles superior e inferior de los parámetros; la línea y la x en el interior del recuadro indican la localización de los valores de la mediana y la media. Los márgenes se extienden desde el recuadro hasta los extremos superior (cuartil superior, $+1,5 \times \text{IQR}$) e inferior (cuartil inferior, $-1,5 \times \text{IQR}$) y los valores atípicos se trazan como puntos individuales. El asterisco rojo indica una diferencia estadísticamente significativa con la prueba de la t de Student. DM: diabetes mellitus; IQR: intervalo intercuartílico; IRM: índice de resistencia microcirculatoria; RFC: reserva de flujo coronario; RFF: reserva fraccional de flujo. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

(figura 1 del material adicional). No se observaron interacciones significativas entre los valores de la RFF o el IRM y la presencia de DM con respecto a POCO ($p_{\text{interacción}} = 0,353$ para la RFF y $p_{\text{interacción}} = 0,163$ para el IRM frente a DM). No hubo interacción significativa entre la RFC y la presencia de DM con respecto al riesgo de POCO ($p_{\text{interacción}} = 0,025$).

Predictores independientes y ganancia de información para los resultados clínicos

Los predictores independientes de POCO a los 5 años en pacientes con DM fueron una RFC baja y los antecedentes familiares de EC (tabla 4). De los índices angiográficos y fisiológicos, la RFC mostró la mayor ganancia de información (0,027; IC95%, 0,010-0,044) (figura 4). En cambio, la estenosis en

porcentaje del diámetro y la enfermedad multivasa fueron predictores independientes de POCO a los 5 años en pacientes sin DM (tabla 4) y el diámetro de la estenosis (0,014; IC95%, 0,006-0,022) mostró la mayor ganancia de información (figura 4).

DISCUSIÓN

Este estudio investigó las implicaciones pronósticas de los índices fisiológicos invasivos en pacientes con DM y revascularización diferida. Los principales hallazgos fueron: primero, entre los pacientes con revascularización diferida basada en la RFF, la población con DM presentaba un mayor riesgo de POCO a los 5 años que la población sin DM; segundo, una RFC baja se relacionaba con un mayor riesgo de POCO a los 5 años y fue un predictor independiente de POCO en la población con diabetes, pero no en la población sin DM; y tercero, no se observaron interacciones significativas entre los valores de la RFF o el IRM y la presencia de DM con respecto al riesgo de POCO. No obstante, había una interacción significativa entre la RFC y la presencia de DM. Estos resultados indican la existencia de distintos mecanismos fisiopatológicos en la génesis del POCO en pacientes con y sin DM cuando la revascularización coronaria se difiere en función de la RFF.

Asociación entre la enfermedad coronaria y la diabetes mellitus

La DM es un importante factor de riesgo de EC y su prevalencia aumenta rápidamente en todo el mundo^{4,5}. Los pacientes con DM tienen más probabilidades de sufrir enfermedad vascular grave y difusa, enfermedad multivasa y disfunción microvascular^{7,9,10}, las cuales son factores de mal pronóstico en pacientes con EC. La guía vigente recomienda la revascularización coronaria invasiva guiada por los índices fisiológicos en pacientes sin indicios de isquemia, sin diferencias en las indicaciones relativas a revascularización entre las poblaciones con y sin DM¹. No obstante, las implicaciones coronarias fisiológicas y de pronóstico de los índices fisiológicos pueden ser distintas en la población con DM porque esta afecta a varios compartimentos del sistema de circulación coronaria⁴. El

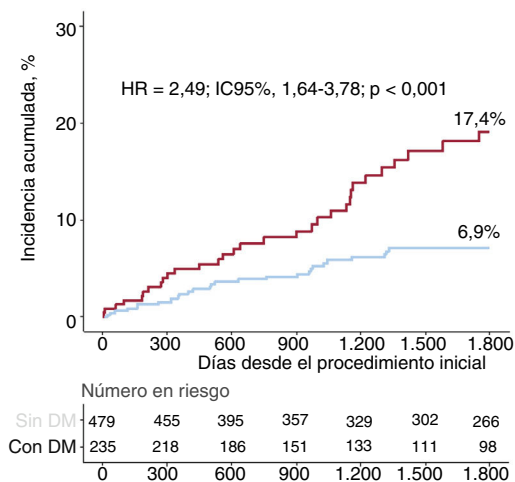


Figura 2. Incidencia acumulada del resultado compuesto orientado al paciente según la presencia de DM. La población con DM mostró un mayor riesgo de resultado compuesto orientado al paciente que la población sin DM. DM: diabetes mellitus; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 2
Resultados clínicos según la presencia de diabetes mellitus

	Población con DM (n = 235)	Población sin DM (n = 479)	HR (IC95%)	p*
POCO	31 (17,4)	28 (6,9)	2,49 (1,64-3,78)	< 0,001
Mortalidad por cualquier causa	10 (6,1)	6 (1,4)	3,74 (1,89-7,41)	< 0,001
Muerte cardiaca	9 (5,5)	3 (0,7)	6,76 (1,65-27,75)	0,008
Infarto de miocardio	4 (2,3)	5 (1,2)	1,74 (0,55-5,52)	0,345
Cualquier revascularización	21 (12,0)	22 (5,5)	2,15 (1,39-3,32)	< 0,001

DM: diabetes mellitus; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; POCO: resultado compuesto orientado al paciente. Los valores expresan n (%).

* Valores de p para la regresión de riesgos proporcionales de Cox.

pronóstico a largo plazo de los pacientes con DM sin enfermedad coronaria obstructiva pero con la RFC alterada es malo y similar al de los pacientes con DM y EC obstructiva¹¹. En este contexto, el estudio evaluó las características y el pronóstico de las lesiones coronarias diferidas en la población con DM, teniendo en cuenta no solo la importancia funcional de las estenosis coronarias epicárdicas, sino también el estado microcirculatorio pretendido.

Características angiográficas y fisiológicas en pacientes con diabetes mellitus diferidos

El presente estudio centró la atención en las lesiones coronarias diferidas en función de una RFF > 0,80 e investigaron el impacto de la DM en las lesiones coronarias diferidas. Los resultados del estudio mostraron que la gravedad de las lesiones angiográficas, evaluada por la estenosis en porcentaje del diámetro y la longitud de la lesión, no variaba entre los pacientes con y sin DM. No obstante, el diámetro de referencia y el diámetro luminal mínimo fueron menores en los pacientes con DM que en los pacientes sin DM. Estos resultados implican que hay una posibilidad de enfermedad coronaria epicárdica difusa en pacientes con DM, lo que indica que los pacientes diferidos con DM podrían tener una

mayor carga de enfermedad que aquellos sin DM. Estos resultados coinciden con investigaciones previas que indican que la presencia de DM se relaciona con una EC más grave y difusa⁷. En términos de evaluaciones fisiológicas, los valores de la RFC y la RFF fueron menores en los pacientes con DM. Estas características angiográficas y fisiológicas son, al parecer, los principales factores que subyacen al mayor riesgo de POCO en las lesiones coronarias diferidas en pacientes con DM, comparados con aquellos sin DM. En el presente estudio, en los pacientes diferidos con DM se constató un riesgo de POCO aproximadamente 2,5 veces mayor que en aquellos sin DM, incluso aunque todos los pacientes tuvieran una RFF > 0,8.

Dado el posible impacto de la DM en el sistema microvascular coronario, es interesante que los valores del IRM fueran similares tanto en pacientes con DM como sin DM del presente estudio. Aunque el IRM refleja el estado microvascular durante la hiperemia²⁰, no todos los aspectos de la disfunción microvascular pueden evaluarse con este índice²¹. La relación directa entre la DM y el IRM se ha estudiado apenas en un pequeño número de pacientes²². Además, varios estudios anteriores informaron de que la DM no era un predictor independiente de IRM alto, y algunos pacientes con DM mostraban grados de IRM comparables a los de los pacientes sin DM^{3,23}. La disfunción microvascular en la DM se

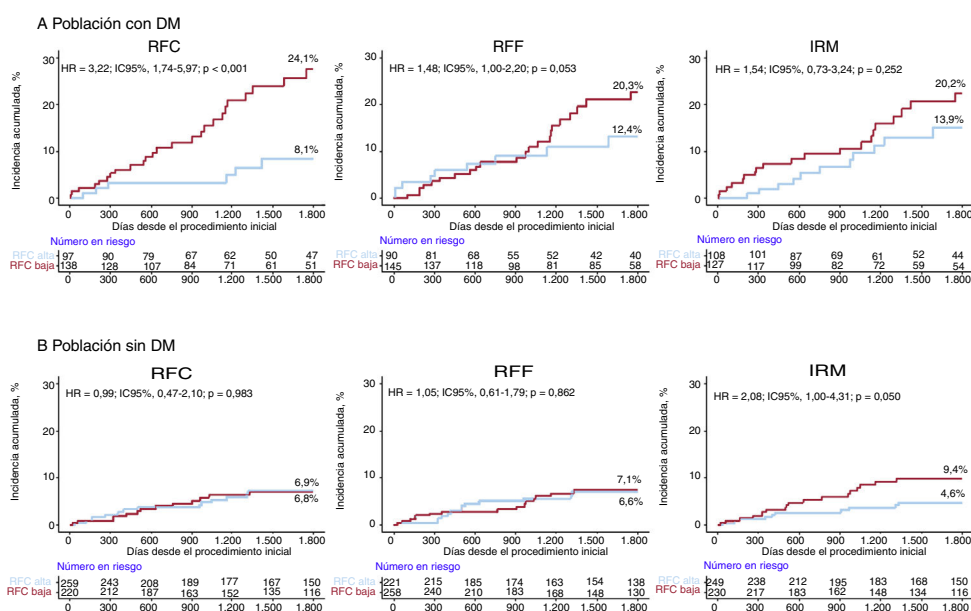


Figura 3. Incidencia acumulada del resultado compuesto orientado al paciente según los índices fisiológicos y la presencia de DM. Aparecen diferencias en el impacto de los índices fisiológicos coronarios en el resultado compuesto orientado al paciente según la función de DM. DM: diabetes mellitus; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRM: índice de resistencia microcirculatoria; RFC: reserva de flujo coronario; RFF: reserva fraccional de flujo.

Tabla 3
Resultados clínicos según los índices fisiológicos coronarios

Población con DM (n = 235)				
	RFC baja	RFC alta	HR (IC95%)	p*
POCO	25 (24,1)	6 (8,1)	3,22 (1,74-5,97)	<0,001
Mortalidad por cualquier causa	9 (10,1)	1 (1,1)	7,05 (1,22-40,93)	0,030
Muerte cardíaca	8 (9,0)	1 (1,1)	6,26 (0,85-46,30)	0,073
Infarto de miocardio	3 (2,4)	1 (2,0)	2,22 (0,53-9,27)	0,274
Cualquier revascularización	16 (15,6)	5 (7,1)	2,46 (0,72-8,37)	0,151
RFF baja RFF alta HR (IC95%) p*				
POCO	22 (20,3)	9 (12,4)	1,48 (1,00-2,20)	0,053
Mortalidad por cualquier causa	6 (6,1)	4 (6,1)	0,91 (0,32-2,55)	0,855
Muerte cardíaca	5 (5,1)	4 (6,1)	0,76 (0,30-1,93)	0,566
Infarto de miocardio	3 (3,0)	1 (1,2)	1,83 (0,18-18,64)	0,612
Cualquier revascularización	16 (15,6)	5 (7,1)	1,94 (0,97-3,90)	0,063
IRM alto IRM bajo HR (IC95%) p*				
POCO	20 (20,2)	11 (13,9)	1,54 (0,73-3,24)	0,252
Mortalidad por cualquier causa	6 (6,1)	4 (6,2)	1,26 (0,39-4,12)	0,698
Muerte cardíaca	5 (4,9)	4 (6,2)	1,05 (0,38-2,92)	0,921
Infarto de miocardio	3 (3,2)	1 (1,2)	0,56 (0,42-15,73)	0,310
Cualquier revascularización	14 (15,0)	7 (8,2)	1,70 (0,86-3,37)	0,126
Población sin DM (n = 476)				
	RFC baja	RFC alta	HR (IC95%)	p*
POCO	13 (6,8)	15 (6,9)	0,99 (0,47-2,10)	0,983
Mortalidad por cualquier causa	3 (1,5)	3 (1,4)	1,14 (0,19-6,72)	0,884
Muerte cardíaca	2 (0,9)	1 (0,4)	2,28 (0,12-43,11)	0,582
Infarto de miocardio	2 (1,1)	3 (1,3)	0,75 (0,19-2,94)	0,685
Cualquier revascularización	10 (5,4)	12 (5,6)	0,95 (0,48-1,90)	0,894
RFF baja RFF alta HR (IC95%) p*				
POCO	15 (7,1)	13 (6,6)	1,05 (0,61-1,79)	0,862
Mortalidad por cualquier causa	2 (1,0)	4 (1,9)	0,45 (0,11-1,75)	0,248
Muerte cardíaca	0 (0,0)	3 (1,4)	ND	ND
Infarto de miocardio	2 (1,0)	3 (1,5)	0,59 (0,48-7,36)	0,685
Cualquier revascularización	13 (6,2)	9 (4,8)	1,32 (0,96-1,81)	0,087
IRM alto IRM bajo HR (IC95%) p*				
POCO	18 (9,4)	10 (4,6)	2,08 (1,00-4,31)	0,050
Mortalidad por cualquier causa	4 (2,1)	2 (0,9)	2,26 (0,53-9,66)	0,274
Muerte cardíaca	2 (0,9)	1 (0,4)	2,23 (0,17-29,51)	0,543
Infarto de miocardio	3 (1,5)	2 (0,9)	1,68 (0,60-4,74)	0,325
Cualquier revascularización	14 (7,5)	8 (3,8)	2,03 (0,67-6,18)	0,213

DM: diabetes mellitus; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRM: índice de resistencia microcirculatoria; ND: no disponible; POCO: resultado compuesto orientado al paciente; RFC: reserva de flujo coronario; RFF: reserva fraccional de flujo.

Los valores expresan n (%).

* Valores de p para la regresión de riesgos proporcionales de Cox.

explica por una disfunción endotelial en la que el flujo coronario no puede aumentarse cuando es necesario^{10,11,21}. A este respecto, el presente estudio indica que la RFC puede ser un índice más apropiado para evaluar la disfunción microvascular de los pacientes con DM.

Tabla 4

Predictores independientes del resultado compuesto orientado al paciente según la presencia de DM

Población con DM		
Variable	HR ajustada (IC95%)	p
RFC baja*	3,49 (1,01-11,78)	0,048
Antecedentes familiares de EC	8,23 (3,21-21,11)	<0,001
Población sin DM		
Variable	HR ajustada (IC95%)	p
Diámetro de la estenosis	1,02 (1,00-1,03)	0,047
Enfermedad multivazo	1,65 (1,01-2,69)	0,026

DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RFC: reserva de flujo coronario.

Los siguientes factores de riesgo se incluyeron en el modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox: edad, sexo, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, antecedentes familiares de EC, infarto de miocardio previo, revascularización previa, fracción de eyección, cuadro clínico, extensión de la enfermedad, características de la lesión (longitud de la lesión, diámetro de la estenosis, diámetro luminal mínimo, diámetro de referencia del vaso) y características fisiológicas.

* La RFC baja se definió como una RFC < 2,88 (valor medio de la RFC de esta población de estudio).

Implicaciones clínicas de los índices fisiológicos para la revascularización diferida de los pacientes con diabetes mellitus

Aunque en general los pacientes con DM corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares que sin ella, se cree que el riesgo varía según la carga anatómica y fisiológica de la enfermedad. Malik et al.²⁴ informaron de que el riesgo anual de un evento de EC oscilaba entre el 0,4 y el 4%, en función de la cantidad de calcio en la arteria coronaria. Murthy et al.¹¹ investigaron la disfunción vascular coronaria en la población con DM y notificaron que el riesgo de muerte cardíaca de los sujetos con DM sin EC y con RFC conservada era muy bajo. Estos estudios indican que la DM se relaciona con un riesgo de EC heterogéneo, lo que corrobora la necesidad de estratificar el riesgo adicional en la población con DM.

El presente estudio demuestra que la RFC es el factor pronóstico más importante en la población con DM tras diferir la revascularización según la RFF. La RFC mostró la mayor ganancia de información y es un predictor independiente de POCO a los 5 años en la población con DM. Se constata una interacción significativa entre los valores de la RFC y la presencia de DM con respecto al riesgo de POCO, pero no de la RFF o el IRM. Puesto que la DM afecta a varios compartimentos del sistema de la circulación coronaria, es natural que la RFC se relacione mejor con los resultados de los pacientes que otros índices específicos⁴. La RFC refleja el estado de los compartimentos macrovascular y microvascular de la circulación coronaria y su capacidad para responder a la demanda de oxígeno. Respecto a la población con DM, la relación entre los índices fisiológicos coronarios y los futuros resultados clínicos y factores pronósticos fue distinta en la población sin DM. Los resultados del presente estudio indican que la relación entre los índices fisiológicos coronarios y los resultados clínicos de los pacientes diferidos en función de la RFF puede variar en función de la presencia de DM, lo que corrobora la importancia de determinar la RFF en los pacientes con DM.

Perspectiva futura

Las implicaciones de estas observaciones merecen más estudios diseñados para mejorar la seguridad de la toma de decisiones relacionada con la revascularización y, en última instancia, obtener mejores resultados clínicos a largo plazo en los pacientes con DM.

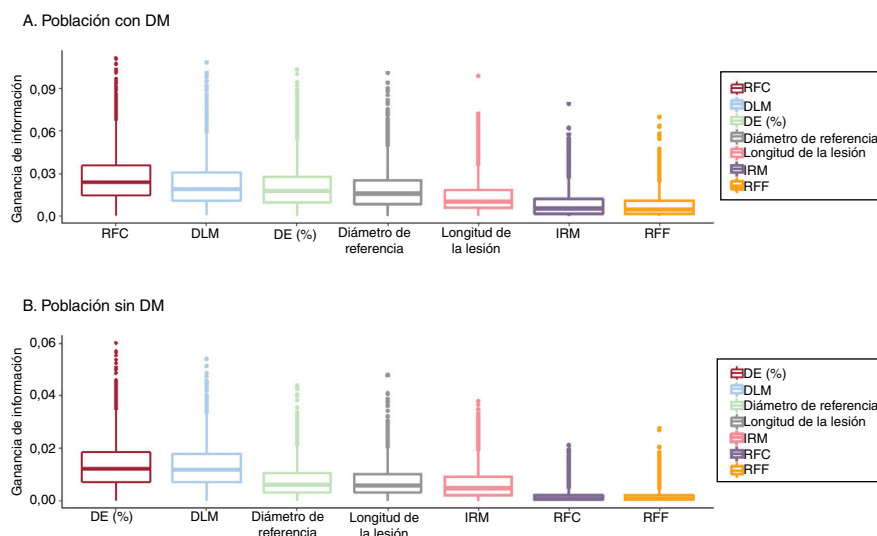


Figura 4. Ganancias de información de los índices angiográficos y fisiológicos. La mayor ganancia de información sobre POCO a los 5 años se observó con la RFC en la población con DM y con el DE en la población sin DM. Cada recuadro oscila entre los cuartiles superior e inferior, y la línea en el interior del recuadro indica la localización de la mediana. Los márgenes se extienden desde el recuadro hasta los extremos superior (cuartil superior, $+1,5 \times \text{IQR}$) e inferior (cuartil inferior, $-1,5 \times \text{IQR}$), y los valores atípicos se trazan como puntos individuales. DE: diámetro de la estenosis; DLM: diámetro luminal mínimo; DM: diabetes mellitus; IQR: intervalo intercuartílico; IRM: índice de resistencia microcirculatoria; RFC: reserva de flujo coronario; RFF: reserva fraccional de flujo.

Por otro lado, una RFC normal en los vasos con una RFF $> 0,80$ en los pacientes con DM podría respaldar el aplazamiento de la revascularización. Además, un valor anómalo de la RFC podría fomentar la implementación de medidas más rigurosas para controlar la DM y los factores de riesgo cardiovascular. A falta de estudios que respalden el tratamiento específico de la función microcirculatoria anómala en la población con DM para modificar el pronóstico, una RFC anómala podría indicar un mayor riesgo cardiovascular y, por consiguiente, la necesidad de una vigilancia más estrecha del paciente. Además, si se tiene en cuenta la naturaleza diversa de las disfunciones microvasculares, este estudio plantea la necesidad de evaluaciones fisiológicas exhaustivas en otros estados de enfermedad, tales como la EC con enfermedad miocárdica primaria, para comprender el estado de la circulación microvascular.

Limitaciones

Hay varias limitaciones que tener en cuenta. En primer lugar, este estudio no es un ensayo controlado y aleatorizado y no pudo controlar todos los posibles sesgos y factores de confusión. Así pues, se requieren más estudios para validar estos resultados. Segundo, no se dispone de información sobre la carga anatómica real de la enfermedad porque no se obtuvieron imágenes intravasculares. Tercero, aunque se aplicaron los mismos criterios de exclusión, podría haber cierta heterogeneidad en la población de pacientes porque este estudio comprendía 3 registros separados.

CONCLUSIONES

La relación entre los índices fisiológicos coronarios y los resultados clínicos en pacientes con EC difiere en función de la presencia de DM. La RFC es el factor pronóstico más importante en pacientes con DM, pero no en aquellos sin DM. Estos resultados indican que los mecanismos fisiopatológicos que influyen en los resultados a largo plazo después de aplazar la revascularización coronaria podrían ser distintos entre los pacientes con y sin DM.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La DM es un importante factor de riesgo de EC que afecta a varios compartimentos del sistema de circulación coronaria.
- No obstante, no se ha investigado por completo cuál es la función de la evaluación fisiológica coronaria exhaustiva en pacientes con EC y DM.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio demuestra que la población con DM con revascularización coronaria diferida corre un mayor riesgo de POCO a los 5 años que la población sin DM.
- La RFC baja se relaciona con un mayor riesgo de POCO y es un predictor independiente de POCO en la población con DM, pero no en la población sin DM. Se observa una interacción significativa entre el valor de la RFC y la presencia de DM con respecto al riesgo de POCO.
- Estos resultados indican que la fisiología coronaria de la población con DM es distinta que sin DM, por lo que respaldan la importancia de determinar la RFC en la población con DM después de diferir la revascularización.

CONFLICTO DE INTERESES

B.K. Koo ha recibido una beca de investigación institucional del St. Jude Medical (Abbott Vascular) y de Philips Volcano. J. Myung Lee ha recibido una beca de investigación del St. Jude Medical (Abbott Vascular) y de Philips Volcano. J. Escaned ha recibido honorarios personales de Philips Volcano, Boston Scientific, y de Abbott/St. Jude Medical fuera del estudio presentado. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con este estudio.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.039>

BIBLIOGRAFÍA

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
2. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208–1217.
3. Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1158–1169.
4. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34:2444–2452.
5. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä 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.
6. Ertek S, Cicero AF, Cesur M, et al. The severity of coronary atherosclerosis in diabetic and non-diabetic metabolic syndrome patients diagnosed according to different criteria and undergoing elective angiography. *Acta Diabetol*. 2011;48:21–27.
7. Ledru F, Ducimetière P, Battaglia S, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1543–1550.
8. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 2000;102:2180–2184.
9. Nahser Jr PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 1995;91:635–640.
10. Di Carli MF, Janisse J, Ager J, Grunberger G. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1387–1393.
11. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012;126:1858–1868.
12. Lee JM, Choi KH, Hwang D, et al. Prognostic implication of thermodilution coronary flow reserve in patients undergoing fractional flow reserve measurement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1423–1433.
13. Hamaya R, Yonetsu T, Kanaji Y, et al. Diagnostic and prognostic efficacy of coronary flow capacity obtained using pressure-temperature sensor-tipped wire-derived physiological indices. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:728–737.
14. Echavarría-Pinto M, Escaned J, Macías E, et al. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation*. 2013;128:2557–2566.
15. Mejía-Rentería H, Lee JM, Lauri F, et al. Influence of microcirculatory dysfunction on angiography-based functional assessment of coronary stenoses. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:741–753.
16. Yong AS, Layland J, Fearon WF, et al. Calculation of the index of microcirculatory resistance without coronary wedge pressure measurement in the presence of epicardial stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:53–58.
17. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
18. García-García HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*. 2018;137:2635–2650.
19. Hall MA, Holmes G. Benchmarking attribute selection techniques for discrete class data mining. *IEEE Trans Knowl Data Eng*. 2003;15:1437–1447.
20. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive assessment of the coronary microvasculature: the index of microcirculatory resistance. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e005361.
21. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830–840.
22. Layland J, Judkins C, Palmer S, et al. The resting status of the coronary microcirculation is a predictor of microcirculatory function following elective PCI for stable angina. *Int J Cardiol*. 2013;169:121–125.
23. Lee JM, Layland J, Jung JH, et al. Integrated physiologic assessment of ischemic heart disease in real-world practice using index of microcirculatory resistance and fractional flow reserve: insights from the International Index of Microcirculatory Resistance Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002857.
24. Malik S, Budoff MJ, Katz R, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2011;34:2285–2290.