Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

Título:

“Hemoglobina glucosilada como factor predictor de mortalidad cardiaca en pacientes con infarto agudo al miocardio y diabetes tipo 2 en el Hospital Universitario de Puebla.”

Tesis que presenta para obtener el grado de especialista en Medicina Interna.

Tesista

Dra. Luz María García Gracida.

Asesor experto.

Dra. Sonia Gordillo Espíritu.

Asesor Metodológico.

Dr. Brian Madariaga Cortés

Fecha de presentación:

Puebla, Puebla. 11 de marzo de 2025

1. Tabla de contenido

2. *Agradecimientos:* 4
3. *Introducción.* 5
4. *Antecedentes Generales.* 7
5. *Antecedentes Específicos* 14
6. *Justificación* 16
7. *Planteamiento del problema.* 17
8. *Hipótesis* 18
9. *Objetivo General.* 19
10. *Objetivos Específicos.* 19
11. *Material y Métodos.* 20
12. *Selección de muestra:* 21
13. *Definición de variables:* 22
14. *Logística:* 24
15. *Cronograma de actividades.* 25
16. *Resultados.* 26
17. *Discusión.* 31
18. *Conclusiones.* 32
19. *Bioética.* 33
20. *Bibliografía:* 34

2. Agradecimientos:

A mi madre y a mi hermano por darme una familia, por ser las personas que más amo en mi vida. A mi madre por todo el amor incondicional que me ha brindado, por impulsarme a superarme cada día, por enseñarme a ser una mujer fuerte e independiente, por hacer hasta lo imposible para darme las herramientas necesarias para ser feliz en cada etapa de mi vida. A mi hermano Humberto por todo el apoyo y cariño, por todos los momentos felices que pasamos juntos, y por los días que el estar contigo me hicieron sentir a salvo.

A mi familia materna por acompañarme en cada etapa de mi carrera, abrirme su corazón en mis momentos de incertidumbre, escucharme cuando lo necesitaba y por todo el amor que siempre me dan.

A mis mejores amigas Jaina, Frida y Arely quienes sé que están presentes en mi vida y siempre están cuando las necesito.

A mis hermanos y padres de residencia, porque me vieron en mis peores momentos, estuvieron cuando más necesité de ustedes como médicos y como amigos, gracias por ser mi segunda familia. Por todos los momentos de locura, risas, cariño, bailes, conciertos y lágrimas durante las guardias y nuestras rotaciones juntos en piso. Por todas las anécdotas que cuando no estamos juntos me hace extrañarlos mucho.

A mis maestras y maestros quienes me acompañaron a lo largo de mi residencia, pero en especial a la Dra. Xochiquetzatl, Dra. Jesica y a la Dra. Sonia por la gran conexión y confianza que existe, por los momentos dentro y fuera del hospital, por disipar mis dudas, por todos los consejos y ánimos que me dieron para continuar en la residencia, pero sobre todo por ser un ejemplo a seguir como profesionistas y mujeres.

A la doctora Marlene y el doctor Brian, mis neurólogos favoritos, gracias por estar siempre al pendiente de mi desde que nos conocimos y por creer en mí, quiero que sepan que siempre van a tener mi cariño, admiración y respeto.

A mi Abuelita y Marianita que me cuidan desde el cielo.

A mí, porque sin la resiliencia, valentía y perseverancia que tuve esto no sería una realidad.

3. Introducción.

La diabetes mellitus (DM) está estrechamente relacionada con los síndromes coronarios, en particular con el infarto agudo al miocardio, debido a su papel como un factor de riesgo importante de enfermedad arterial coronaria (CAD) a través de mecanismos como el mal control glucémico, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina y la inflamación leve, todos los cuales contribuyen a la aparición de enfermedades cardiovasculares (Grewal et al., 2024). Los pacientes con diabetes tipo 2 representan alrededor de un tercio de los pacientes que presentan síndromes coronarios agudos (SCA). Tienen un mayor riesgo de eventos adversos y mortalidad, siendo causa del 70% de muerte a comparación de la población general (40%). (Savonitto et al., 2017)

Los niveles altos de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se asocian con una enfermedad arterial coronaria más grave, lo que indica que un control deficiente de la glucemia agrava la gravedad de la enfermedad coronaria. (Khan et al., 2021).

La diabetes empeora significativamente el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria, lo que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad (Vinogradova et al., 2023) La presencia de diabetes en los pacientes con SCA está relacionada con un estado proinflamatorio y protrombótico, lo que contribuye a empeorar los resultados (Marwah & Marwah, 2022)

El tratamiento eficaz de la diabetes en el contexto de los síndromes coronarios implica una atención cardiovascular integral y un control óptimo de la glucosa en sangre para mitigar estos riesgos. Si bien la diabetes es un factor de riesgo importante para los síndromes coronarios, es importante tener en cuenta otros factores, como la hipertensión, la dislipidemia y las elecciones de estilo de vida, que también desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y la progresión de la enfermedad arterial coronaria. Abordar estos factores junto con el control de la diabetes puede mejorar significativamente los resultados cardiovasculares de las personas afectadas. (Grewal et al., 2024).

De acuerdo con los datos de la secretaria de salud de México, en el 2021 aproximadamente más de 220mil personas fallecieron por enfermedades cardiovasculares, de los cuales 177mil fueron por infarto agudo al miocardio, y los principales factores de riesgo fueron

tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, y diabetes descontrolada. (De Salud, s. f.)

La dislipidemia aterogénica, entre estas se encuentran hipertrigliceridemia, descenso de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL); Hipertensión arterial sistémica, obesidad centrípeda y alteración en la función de las plaquetas lo que favorece a la agregación plaquetaria. En los pacientes diabéticos la resistencia a la insulina es el mecanismo principal que conduce a alteraciones de los lípidos en personas con diabetes. (Peña-Rodríguez et al., 2024b)

4. Antecedentes Generales.

¿Qué es la hemoglobina glucosilada?

La hemoglobina glucosilada, con frecuencia denominada HbA1c, representa una variante de la hemoglobina que se conjuga bioquímicamente con la glucosa. Este compuesto desempeña un papel fundamental como biomarcador para evaluar la regulación glucémica crónica en pacientes diabéticos, ya que indica las concentraciones medias de glucosa en sangre durante los dos o tres meses anteriores. Por lo tanto, es un instrumento indispensable tanto para la identificación y el tratamiento de la diabetes como para la predicción de la probabilidad de complicaciones relacionadas con la diabetes. (Bracho-Nava et al., 2016).

En la década de 1960, Rahbar identificó la HbA1c como una "banda de hemoglobina anormal de rápido movimiento" durante los exámenes de rutina para las variantes de hemoglobina en pacientes diabéticos. Este descubrimiento fue fundamental ya que estableció la HbA1c como un marcador biomolecular significativo para el manejo de la diabetes y abrió nuevas vías de investigación en glicación no enzimática en sistemas biológicos (Rahbar, 2005) (Azizi et al., 2013).

Formación de hemoglobina glucosilada.

La hemoglobina (Hb) en un adulto normal se compone de tres fracciones distintas denominadas: hemoglobina A, hemoglobina A2 y hemoglobina F. La hemoglobina A (HbA) representa la fracción predominante y constituye aproximadamente el 97% de la hemoglobina total. A través de diversas vías bioquímicas, una parte de esta HbA puede someterse a glicación, lo que resulta en la formación de glucohemoglobina o glucohemoglobina (HbA1). (Bracho-Nava et al., 2016).

La HbA1c representa la fracción predominante entre los constituyentes de la hemoglobina que se encuentran en los eritrocitos humanos, constituyendo aproximadamente el 80% de la HbA1; se forma a través de un proceso conocido como glicación, que implica la unión no enzimática de la glucosa a la hemoglobina y se realiza de la siguiente forma: Primero ocurre la Interacción de la Glucosa que se refiere a la glucosa que se encuentra presente en el torrente sanguíneo y que puede unirse a las moléculas de hemoglobina. Esta reacción se produce principalmente en los glóbulos rojos, los cuales tienen una vida útil de

aproximadamente 120 días. Cuanto mayor sea la concentración de glucosa en la sangre, más glucosa se unirá a la hemoglobina. (Bracho-Nava et al., 2016).

En esta interacción covalente, el extremo N (extremo amino) y el extremo más reactivo de la cadena beta de la globina se unen covalentemente mediante la adición nucleófila al carbono del carbonilo, ya que este sitio presenta la mayor reactividad entre los derivados de la glucosa, lo que produce de forma reversible un compuesto conocido como base de Schiff, aldimina o HbA1c lábil o transitoria. Una vez formada la Base Schiff, va a sufrir un reordenamiento para formar un compuesto más estable conocido como producto Amadori. Esta transformación es crucial ya que conduce a la formación de hemoglobina glucosilada. Una vez formada, permanece estable y se puede medir en la sangre. El nivel de HbA1c refleja los niveles promedio de glucosa en sangre durante los dos o tres meses anteriores, lo que lo convierte en un marcador valioso para evaluar el control de la glucosa a largo plazo en individuos, particularmente aquellos con diabetes. (Bracho-Nava et al., 2016).

La medición de HbA1c es importante en la práctica clínica ya que proporciona información sobre el control metabólico del paciente y el riesgo de complicaciones asociadas con la diabetes. Los niveles elevados de HbA1c indican un control glucémico deficiente y están asociados con diversos problemas de salud, incluyendo enfermedades cardiovasculares y complicaciones diabéticas. (Jebur, 2024) (Yusupova, 2023).

Metas terapéuticas de la hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) establece objetivos precisos de HbA1c para las personas diagnosticadas con diabetes tipo 1 y tipo 2 para supervisar y evaluar de manera competente su control glucémico. Esto tiene como objetivo disminuir a probabilidad de complicaciones asociadas con la diabetes, tomando en cuenta las circunstancias de cada paciente. Actualmente el objetivo terapéutico de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) es igual o menor del 7% para adultos, sin embargo, esta cifra se ajustará a los datos clínicos y evolución de cada paciente lo cual disminuye la probabilidad de desarrollar complicaciones microvasculares, por ejemplo: retinopatía y nefropatía diabética. («Diabetes Care», 2024).

Como se mencionaba previamente los objetivos de hemoglobina glucosilada se ajustarán deacuerdo a las condiciones clínicas de cada paciente como la edad, tiempo de evolución

de la diabetes, las comorbilidades y la susceptibilidad a la hipoglucemia. Podemos considerar los objetivos menos rigurosos (HbA1c < 8%) en personas con antecedentes documentados de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada o afecciones comórbidas significativas (ElSayed et al., 2022)
En ciertos casos, pueden considerarse objetivos más rigurosos (HbA1c < 6,5%), siempre que puedan lograrse sin inducir hipoglucemia significativa u otros efectos perjudiciales. Esta consideración es particularmente pertinente para los pacientes más jóvenes o aquellos con una diabetes de menor duración. (Mattishent & Loke, 2020).

Si bien las directrices de la ADA gozan de una amplia aceptación, algunos estudios proponen que un objetivo de HbA1c ligeramente elevado, como el 7,5%, puede conferir una mayor seguridad a determinadas poblaciones, especialmente a las vulnerables a la hipoglucemia. Este punto de vista está respaldado por la evidencia que demuestra una asociación entre la reducción de los niveles de HbA1c y el aumento del riesgo de mortalidad, lo que podría atribuirse a los episodios de hipoglucemia (Home, 2019). Sin embargo, la ADA persiste en respaldar una meta de menos del 7% para la mayoría de los pacientes, enfatizando la necesidad de estrategias de atención personalizadas que tengan en cuenta las distintas circunstancias de cada paciente («Diabetes Care», 2024) (Azhar, 2022)

Prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos.

El riesgo cardiovascular se refiere a la probabilidad de que un individuo desarrolle enfermedades cardiovasculares (ECV), que abarcan una variedad de afecciones relacionadas con el corazón y los vasos sanguíneos, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. Este riesgo está influenciado por una combinación de factores modificables y no modificables, y entenderlos puede ayudar en la predicción y prevención de las ECV. La evaluación del riesgo cardiovascular es crucial para la intervención temprana y la mejora de los resultados de los pacientes. (World Health Organization: WHO, 2021)

- **Factores modificables**: Estos incluyen factores relacionados con el estilo de vida y la salud como hipertensión, dislipidemia, obesidad, diabetes, tabaquismo y mala alimentación. Estos factores pueden ser alterados a través de cambios en el estilo de vida e intervenciones médicas (Alabid et al., 2024).

- **Factores no modificables**: La edad, el género y los antecedentes familiares son factores inherentes que no se pueden cambiar pero que son importantes para evaluar el riesgo (Alabid et al., 2024)

La evaluación del riesgo cardiovascular es parte integral de la cardiología preventiva, permitiendo la identificación de individuos de alto riesgo y la implementación de intervenciones oportunas. Herramientas como la puntuación de riesgo Score2-Diabetes ayudan a estratificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo, lo que permite estrategias de tratamiento personalizadas. (Pérez et al., 2024)

Si bien la evaluación del riesgo cardiovascular es una herramienta poderosa en la atención médica, es importante reconocer las limitaciones de los modelos actuales, que a menudo se centran en un período de riesgo de 10 años y pueden no ser aplicables a poblaciones más jóvenes. En el caso de los pacientes con diabetes, la Guia de la Asociación europea propone las siguientes categorías:

Tabla 1	
Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes. Modificado de referencia. [c]	
Riesgo muy alto	Pacientes con DM Y ECV establecida. - Daño de un órgano diana. [a] - 3 o más factores de riesgo mayores. [b] - DM1 de inicio precoz y larga duración (>20años).
Riesgo alto	Pacientes con DM de duración >10años sin daño de organo diana y con cualquier otro factor de riesgo adicional.
Riesgo moderado	Pacientes jovenes (edad <35años en DM1 y <50años en DM2) con una duración de la DM <10años sin otros factores de riesgo.

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

a) Proteinuria, disfunción renal definida como TFGe < 30 ml/min/1,73 m2, hipertrofia del ventrículo izquierdo o retinopatía.
b) Edad, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad.
c) «Guía ESC 2019 Sobre Diabetes, Prediabetes y Enfermedad Cardiovascular, En Colaboración Con la European Association For The Study Of Diabetes (EASD)», 2020)

Infarto agudo al miocardio

El infarto agudo al miocardio (IM), es una condición médica crítica que ocurre cuando hay un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno, secundario a la reducción o bloqueo de flujo sanguíneo hacia el corazón, dando lugar a daño irreversible al tejido cardíaco. Este evento es una manifestación de la cardiopatía isquémica y puede manifestarse de diversas formas, según la presencia o ausencia de obstrucción en las arterias coronarias. (Boden et al., 2024)

Diagnóstico de IAM

El diagnóstico de isquemia miocárdica va a ser otorgado a partir de la historia clínica del paciente, sintomatología, hallazgos en el electrocardiograma y marcadores bioquimicos.
Los síntomas indicativos de la isquemia descritos en diversas bibliografías como dolor torácico tipo opresivo con irradiaciones a cuello, extremidades, mandíbula y la región epigástrica, y estos pueden estar presentes al realizar esfuerzo físico o en reposo. Tambien se han descrito síntomas equivalentes isquémicos, como la disnea o la fatiga, diaforesis, náuseas o síncope. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas manifestaciones no son exclusivas de la isquemia miocárdica y también pueden surgir en el contexto de de afecciones en otros aparatos y sistemas como: afecciones gastrointestinales, neurológicas, pulmonares o musculoesqueléticas. (Thygesen, et al., 2019). (Boden et al., 2024).

El diagnóstico de IAM se confirma cuando el paciente presenta síntomas previamente mencionados, electrocardiograma con hallazgos sugestivos de daño miocárdico como elevación de ST, bloqueo de rama izquierda. Por otro lado el infarto al miocardio también pudiera ser asintomático, lo cual es un reto para el diagnóstico oportuno, por lo que en este caso los valores elevados de troponinas cardiacas, sobre todo la troponina I ultrasensible, ya que son biomarcadores de daño miocárdico, siendo positivo el daño al miocardio cuando la cifra de las troponinas son mayores al percentil 99 del límite superior de referencia de forma aguda, esto quiere decir que existirá aumento o reducción de las mismas de acuerdo a la evolución del paciente. Inclusive si el paciente presenta un episodio rápido de isquemia también va a provocar el aumento de las troponinas cardiacas, a diferencia de daño miocárdico crónico en el cual no presentarán variabilidad. (Boden et al., 2024) (who in et al., 2024)

Clasificación de Infarto de miocardio.

El consenso universal de infarto lo clasifica de acuerdo a las características clínicas, hallazgos patológicos y pronóstico.

Tabla 2. Tipos de infarto. Adaptada de (Boden et al., 2024)

Tipo 1: Ruptura, ulceración, erosión o disección de placa ateroesclerótica.

Tipo 2: Desbalance isquémico, desequilibrio entre la oferta y la demanda miocardica de oxígeno.

Tipo 3: Muerte cardiaca con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica.

Tipo 4:

- **a) Relacionado a intervención coronaria percutánea, con niveles plasmáticos de troponinas >5 veces arriba del percentil 99.**
- **b) Trombosis del stent detectada por angiografía o autopsia.**

Tipo 5: Relacionado con cirugía de revascularización miocardica, elevación de biomarcadores >10 veces el percentil 99

Fisiopatología de la glucosa en el infarto agudo al miocardio.

La fisiopatología de la glucosa en los infartos implica interacciones complejas entre el metabolismo de la glucosa y los mecanismos de daño tisular. La hiperglucemia aguda en el infarto de miocardio (MI) se relaciona con disfunción endotelial, estrés oxidativo, y aumento de la agregación plaquetaria, que en conjunto perjudica la perfusión miocárdica. (Pepe et al., 2024). Por lo tanto, los niveles elevados de glucosa al ingreso se asocian con un aumento de la mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) ya que exacerba el daño cardíaco al promover la obstrucción microvascular, reducir la vasodilatación y aumentar la trombosis, lo que lleva a una lesión directa de cardiomiocitos. (Marfella et al., 2022).

La hiperglucemia crónica en el contexto de síndromes coronarios agudos (SCA) y accidentes cerebrovasculares isquémicos, se asocia con varios mecanismos fisiopatológicos que exacerban el daño tisular y empeoran los resultados clínicos. El aumento persistente de los niveles de glucosa en sangre contribuye a complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares, las cuales son críticas en el contexto de los

infartos. Estos mecanismos son multifacéticos e involucran vías bioquímicas que conducen al estrés oxidativo, disfunción endotelial y respuestas inflamatorias. La hiperglucemia durante el ACS a menudo se desencadena por una respuesta inflamatoria y adrenérgica al estrés isquémico, lo que lleva a la liberación de catecolaminas y la inducción de glucogenólisis. Esta respuesta contribuye a aumentar el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, que son perjudiciales para la salud cardíaca y vascular. (Angeli et al., 2015). Otra de las vías de daño tisular es mediante el aumento del flujo de la vía del poliol, la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE), la activación de la proteína quinasa C (PKC) y el aumento del flujo de la vía hexosamina. Estas vías conducen a la sobreproducción de superóxido por la cadena de transporte de electrones mitocondrial, exacerbando el estrés oxidativo y el daño vascular (Hammes, 2003).

La hiperglucemia persistente se relaciona con la expansión del infarto que probablemente se deba a la exacerbación de la lesión celular y tisular a través del aumento del estrés oxidativo y la alteración del flujo sanguíneo (Baird et al., 2003).

Pronóstico:

La hiperglucemia es un poderoso predictor de peor pronóstico en ACS y accidente cerebrovascular, aumentando el riesgo de complicaciones inmediatas y de largo plazo (Angeli et al., 2015) (Luo et al., 2022).

Las estrategias de manejo, como la terapia con insulina, tienen como objetivo mitigar estos efectos, aunque los beneficios clínicos del control agresivo de la glucosa siguen siendo inciertos (Angeli et al., 2015) (Luo et al., 2022).

Si bien las consecuencias adversas de la hiperglucemia prolongada sobre los infartos de miocardio están ampliamente establecidas, los mecanismos específicos involucrados y las estrategias de tratamiento más eficaces siguen siendo objeto de investigación continua. La compleja naturaleza de estas vías bioquímicas, junto con sus interrelaciones con diversos procesos sistémicos, subraya la necesidad de seguir investigando para mejorar las metodologías terapéuticas y optimizar el pronóstico de los pacientes.

5. Antecedentes Específicos

AUTOR (ES) / AÑO	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Christoph Sinning , Nataliya Makarova 2021	Análisis de 6 estudios prospectivos de cohortes. La HbA1c se evaluó junto con los factores de riesgo cardiovascular clásicos para la asociación con la mortalidad cardiovascular, la incidencia de enfermedades cardiovasculares.	Las curvas de Kaplan-Meier mostraron tasas de eventos más altas con el aumento de los niveles de HbA1c. Asociaciones significativas entre la HbA1c (en mmol/mol) .	La HbA1c se asocia de forma independiente con la mortalidad cardiovascular, la mortalidad general y las enfermedades cardiovasculares en europeos.
Iván Cavero-Redondo 2018	Revisión sistemática de 46 estudios en el metaanálisis. En diabéticos y no diabéticos, dirigidos a la asociación de los niveles de HbA1c con mortalidad y resultados cardiovasculares.	Aumento en el riesgo de mortalidad por todas las causas cuando los niveles de HbA1c superaron el 8,0% y el 6,0% respectivamente. La mortalidad más alta por todas las causas en personas con diabetes fue HbA1c por encima del 9,0% y en las personas sin diabetes fue de HbA1c por encima del 6,0%.	La HbA1c es un factor de riesgo fiable de mortalidad cardiovascular y de todas las causas tanto en diabéticos como en no diabéticos. Los hallazgos establecen niveles óptimos de HbA1c, para la mortalidad cardiovascular: 6,0% y el 8,0% en personas con diabetes y entre el 5,0% y el 6,0% en las que no tienen diabetes.

AUTOR (ES) / AÑO	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Eva C Knudsen 2019	Estudio observacional de cohortes que inscribió prospectivamente a 224 pacientes con IAMCEST tratados con ICP primaria. Se realizó una PTGO después de un IAMCEST y se repitió en 200 pacientes después de 3 meses.	La HbA1c, la glucosa, plasmática al ingreso y la glucosa plasmática en ayunas medidas en el hospital parecen ser útiles como marcadores tempranos de alteraciones glucometabólicas prolongadas. Los niveles altos de HbA1c y la glucosa plasmática al ingreso en el hospital predijeron significativamente la AGR a los 3 meses.	La prevalencia de AGR en pacientes IAM fue menor de lo esperado. Una PTGO realizada muy pronto después de un IAMCEST no proporcionó información confiable sobre el estado glucometabólico a largo plazo y probablemente no debería recomendarse.
Jianqing She 2017	Midieron HbA1c al ingreso y las puntuaciones de los vasos en función del número de vasos coronarios enfermos con estenosis significativa en 628 pacientes diagnosticados con IAM. Correlación entre la HbA1c y la gravedad de la estenosis de la arteria coronaria. 272 participantes sin DM y 137 participantes con DM se separaron en dos grupos según los niveles de HbA1c para el análisis de supervivencia durante un seguimiento de 2 años.	Se incluyeron 448 pacientes sin DM y 180 pacientes con DM. El nivel de HbA1c al ingreso se correlacionó significativamente de forma positiva con el número de vasos afectados que sufrían estenosis arterial coronaria significativa tanto en pacientes con DM como en pacientes sin DM. El análisis de supervivencia no reveló diferencias significativas con respecto a los diferentes niveles de HbA1c en pacientes con DM o sin DM al final del seguimiento.	En pacientes con IAM, la HbA1c al ingreso es un predictor importante de la gravedad de la estenosis de la arteria coronaria en pacientes DM y no DM.

6. Justificación

Evaluar la relación entre la hemoglobina glucosilada y el infarto agudo al miocardio en pacientes con diabetes tipo 2 es crucial debido a la creciente prevalencia de esta enfermedad y su asociación con complicaciones cardiovasculares. Los resultados obtenidos a través de este protocolo podrían tener un impacto significativo en la prevención, manejo y pronóstico de los pacientes, mejorando su calidad de vida y reduciendo la carga económica asociada a esta condición médica. Además, esta investigación podría sentar las bases para futuros estudios que amplíen nuestro conocimiento sobre los mecanismos implicados en esta relación, abriendo así nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias más efectivas en el futuro, si el estudio demuestra que existe correlación, al disminuir los niveles de hemoglobina glicosilada lograremos menores tasas de complicaciones cardiovasculares, mortalidad y costos de hospitalización en nuestra población.

7. Planteamiento del problema.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica que afecta a un gran número de personas en todo el mundo y se asocia con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares. Entre estas complicaciones, las enfermedades cardiovasculares representan una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con diabetes tipo 2.

A pesar de los avances en el conocimiento y la atención médica, la relación entre la diabetes tipo 2 y las complicaciones cardiovasculares existe una necesidad importante de abordar esta problemática desde una perspectiva científica y clínica para mejorar la comprensión, prevención y manejo de estas complicaciones en pacientes con diabetes tipo 2.

No existe biomarcador que nos establezca un punto de corte para presentar complicaciones cardiovasculares.

Es fundamental comprender el impacto clínico de estas complicaciones en pacientes con diabetes, tanto en términos de resultados del cateterismo cardíaco como en el pronóstico a corto y largo plazo. Esta información permitirá establecer medidas preventivas y optimizar los tratamientos para mejorar la calidad de vida y reducir la morbimortalidad en esta población.

8. Hipótesis

El nivel de hemoglobina glucosilada fuera de metas terapéuticas en pacientes con diabetes tipo 2 será un factor predictor de mortalidad cardiaca en pacientes con infarto agudo al miocardio.

9. Objetivo General.

Identificar a la hemoglobina glucosilada como factor predictor de mortalidad cardiaca en pacientes con infarto agudo al miocardio y diabetes tipo 2 en el Hospital Universitario de Puebla.

10. Objetivos Específicos.

1. Analizar la correlación entre el control glucémico y la presentación de complicaciones cardiovasculares.
2. Valorar a los pacientes que requirieron realización de segundo procedimiento coronario, presentaron mayor mortalidad.
3. Analizar los factores de riesgo asociados con la aparición de complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2.

11. Material y Métodos.

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo, para conocer si los niveles de hemoglobina glicosilada se correlacionaron con presentación de IAM y de mortalidad cardiaca.

Una vez aprobado el protocolo se realizó la recolección de datos, se recopilaron datos demográficos y clínicos de los pacientes con las variables, edad, sexo, portador de hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, obesidad, grado de riesgo cardiovascular, diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca, requerimiento de otro procedimiento de revascularización, niveles de LDL, niveles de hemoglobina glucosilada, creatinina al ingreso, tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad. Se llevó a cabo mediante recolección de datos ya descritos en los expedientes clínicos, físicos y electrónicos de los pacientes que fueron hospitalizados en piso de medicina interna del Hospital Universitario de Puebla con diagnóstico de IAM.

Se analizó con programa estadístico STATAv18.0.

12. Selección de muestra:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico diabetes tipo 2 que cumplan criterios de la ADA 2024, que presentaron Infarto Agudo al Miocardio, hospitalizados en piso de Medicina Interna en el HUP de enero del 2021 a diciembre del 2023.

- Contar con valor de Hemoglobina glicosilada de 3 meses previos o durante hospitalización.

Criterios de exclusión:

- Enfermedad renal crónica estadio mayor a IV con o sin terapia de sustitución renal.

- Presencia de descompensación de diabetes (cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar)

- Pacientes con sepsis de cualquier etiología a su ingreso.

- Pacientes con choque de cualquier origen que no sea cardiaco.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica.

- Pacientes que no aceptaron angioplastia coronaria percutánea.

- Pacientes embarazadas.

13.Definición de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo de vida en años.	Edad en años	Cuantitativa
Género	Roles, conductas, actividades y atributos construidos socialmente que una cultura determinada considera apropiados para hombres y mujeres	Identificación por el paciente de su género	1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa nominal
Tabaquismo.	Adicción al tabaco provocada, principalmente, por uno de sus componentes activos: la nicotina. La acción de dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo.	Índice tabáquico >10 paquetes por año.	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	IMC >30	1. Si 2. No	Cualitativa nominal

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Riesgo cardiovascular	Probabilidad que tiene cada persona de sufrir una enfermedad cardiovascular, es decir, un infarto de miocardio, eventos vasculares cerebrales.	Riesgo vascular en pacientes con diabetes de acuerdo a Guía ESC 2019	1. Alto 2. Muy Alto	Cualitativa nominal
Porcentaje de Hemoglobina Glicosilada	Análisis que mide el promedio de glucosa en sangre periférica durante los últimos 3 meses.	Porcentaje de Hemoglobina glucosilada.	1. Menor o igual a 7% 2. Mayor a 7%	Cuantitativa
Insuficiencia cardiaca crónica	Síndrome clínico caracterizado por síntomas (disnea, inflamación de tobillos y fatiga) y signos (presión venosa yugular elevada, estertores pulmonares y edema periférico).	Disfunción estructural o funcional del llenado o la eyección ventricular, con consecuente incremento de las presiones intracardiacas y/o inadecuado gasto cardiaco durante el reposo y/o el ejercicio.	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
Requerimiento de segunda angioplastia	Procedimiento que permite mejorar el flujo sanguíneo en arterias coronarias estrechas o bloqueadas.	Realización de segunda angioplastia, por indicación médica de acuerdo a hallazgos de angioplastia realizada al ingreso del paciente.	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
Tiempo de estancia hospitalaria	Tiempo en el que un paciente utilizó un servicio ya sea de urgencias u hospitalización.	Tiempo en días que un paciente requirió hospitalización en Medicina Interna del Hospital Universitario de Puebla	Tiempo en días.	Cuantitativa
Mortalidad	Número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa.	Mortalidad por enfermedad cardiovascular durante hospitalización	1. Fallecido 2. Vivo	Cualitativa nominal

14.Logística:

Recursos humanos:

- Dra. Luz María García Gracida. Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.
- Asesor experto: Dra. Sonia Gordillo Espiritu.
- Asesor metodológico: Dr. Brian Madariaga Cortés.

Recursos materiales:

- Biblioteca digital BUAP.
- Expediente clínico de pacientes del Hospital Universitario de Puebla
- Programas: Microsoft Excel, Microsoft Word
- Softwares STATA para análisis

Recursos financieros:

- No aplica

15.Cronograma de actividades.

	ene -23	Feb-Jun/ 23	Jul-Sep/ 23	Oct-Dic/23	Ene-Feb/24	Mar-Julio/24	Ago-Oct/24	Nov-Dic/24	EneFeb/ 25	mar-25
Recopilación bibliográfica										
Presentación y aceptación por el comité de ética del HUP										
Presentación de avances protocolo de investigación										
Revisión de expedientes										
Recabación de datos										
Análisis estadístico										
Redacción de avances										
Presentación de avances protocolo de investigación										
Correcciones										
Redacción de resultados										
Redacción de tesis										
Revisión final de tesis										
Presentación de tesis										

16.Resultados.

Se recolectó un total de 32 pacientes, 24 (75%) eran hombres y 8 (25%) mujeres. La edad media fue de 68.59 ± 10.48 años. En cuanto a comorbilidades se reportaron portadores de hipertensión arterial sistémica 20 pacientes (62.50%), Insuficiencia cardiaca crónica 7 (21.88%), Obesidad en 10 pacientes (31.25%), 19 (59.38%) fumadores y 13 (40.62%) no fumadores. Con respecto al riesgo cardiovascular en el caso de nuestros pacientes se dividieron únicamente en 2 grupos en riesgo alto 24 (75%) y riesgo muy alto 8 (25%). Un total de 7 (21.88%) pacientes que requirieron nueva angioplastia, y finalmente 5 pacientes (15.62%) fallecieron durante su hospitalización por etiología cardiaca.

Para el control glucémico la HbA1c media de la muestra de estudio fue de 8.175 ± 2.30233. En las siguientes tablas se describen los resultados obtenidos.

Tabla 3. Características generales de la muestra.

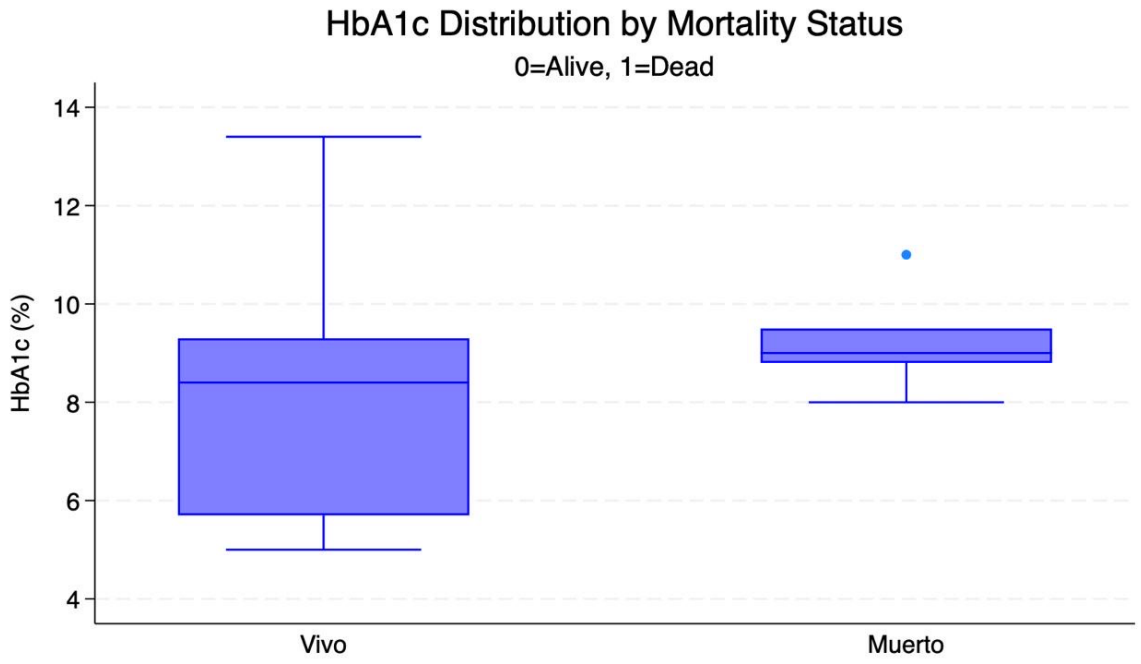
Características Generales	Pacientes (n=32)	%
Tabaquismo		
Negativo	13	40.62%
Positivo	19	59.38%
Hipertensión Arterial Sistémica		
No	12	37.50%
Si	20	62.50%
Obesidad		
No	22	68.75%
Si	10	31.25%
Riesgo Cardiovascular		
Alto	24	75%
Muy Alto	8	25%
Insuficiencia Cardiaca Crónica		
No	25	78.12%
Si	7	21.88%
Hba1c menor 7%	12	37.50%
Hba1c > o =7%	20	62.50%
Número de Stents		
un Stent	13	40.62%
2 Stents	6	18.75%
3 Stents o más	13	40.62%
Requerimiento de nueva angioplastia.		
Si	7	21.88%
No	25	78.12%
Desenlace		
Vivo	27	84.38%
Muerto	5	15.62%

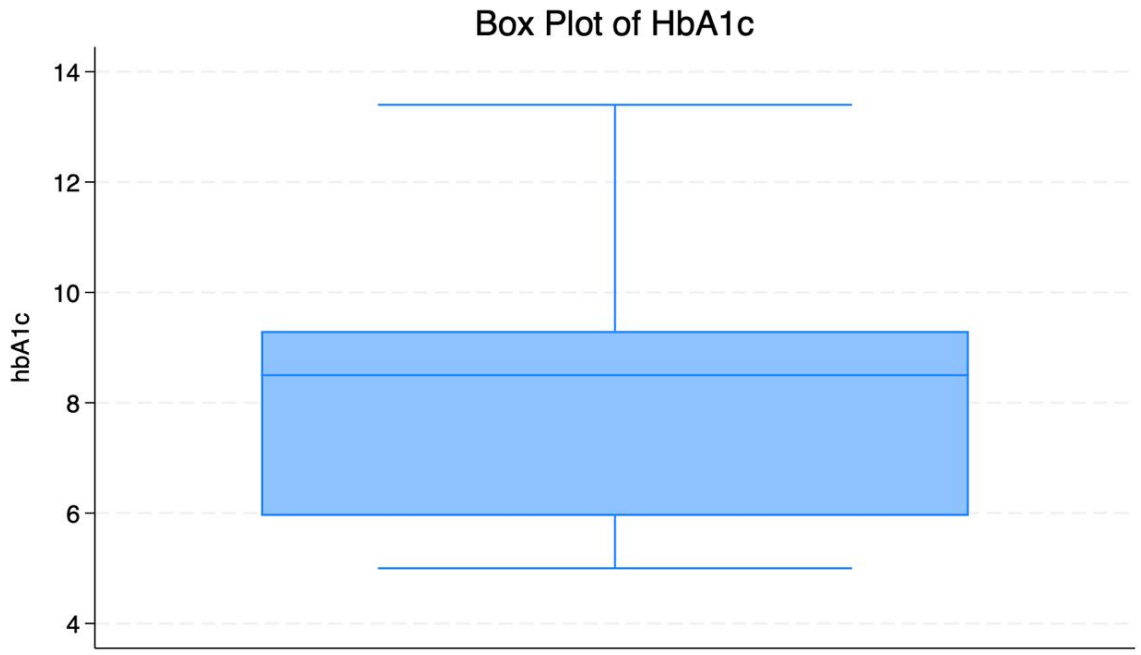
Tabla. 4 Comparación de pacientes sobrevivientes vs fallecidos				
	Sobrevivientes N (%)	**Fallecidos N (%)**	**Razón de momios (IC 95%)**	**Valor de P**
Género				
Hombres	20 (83.33%)	4 (16.67%)	1.4 (0.132-14.742)	0.779
Mujeres	7 (87.50%)	1 (12.5%)		
Comorbilidades				
Tabaquismo positivo	17 (89.47%)	2 (10.53%)	0.4 (0.055-2.762)	0.347
Hba1c menor 7%	12 (100%)	0 (0%)	NA	
Hba1c > o =7%	15 (75%)	5 (25%)		
HAS	18 (90%)	2 (10%)	0.33 (0.046 - 2.366)	0.272
ICC	7 (100%)	0 (0%)	1 (0.93-0.666)	0.006
Obesidad	9 (90%)	1 (10%)	0.5 (0.0485-5.153)	0.56
RCV Alto	20 (83.3%)	4 (16.67)	1.4 (0.132-14.742)	0.77
RCV Muy alto.	7 (87.50%)	1 (12.5%)		
Nueva Angioplastia	7 (100%)	0 (0%)	NA	

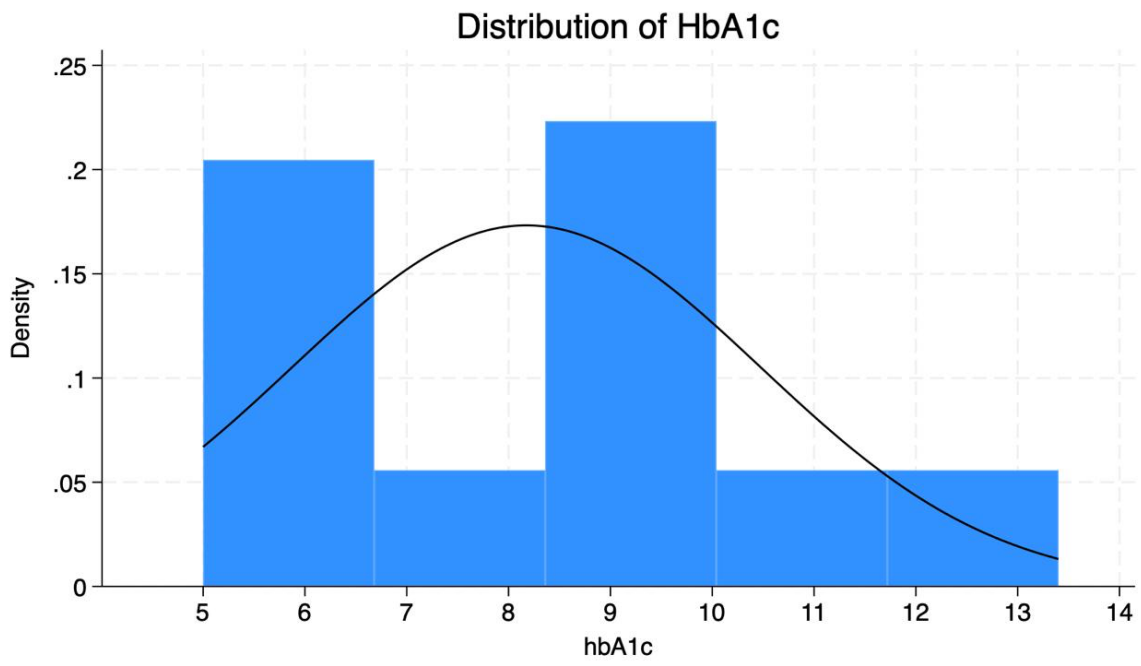
Tabla 5.

Características Generales	Total de pacientes n=32		Fallecidos n=5			
	Media	DE	Media	DE	Razón de momios (IC 95%)	Valor de P
Edad (años)	68.59375	10.48766	78	12.98	1.15 (1-1.31)	0.046
Paraclínicos al ingreso						
HbA1c (%)	8.175	2.302733	9.26	1.11	1.3 (0.838-1.93)	0.258
Triglicéridos (mg/dl)	127.78	46.5408	123	38.36	0.997 (0.976-1.018)	0.808
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Razón de momios (IC 95%)	Valor de P
Creatinina (mg/dl)	0.895	0.79-1.435	1.45	0.77-2.13	2.160 (0.619-7.536)	0.227
LDL (mg/dl)	98.5	75-111	110	92-112	1.015 (0.990-1.041)	0.214
Colesterol total (mg/dl)	160.5	129-198	230	184-283	1.03 (1.003-1.064)	0.03
DEH	2	2-3.5	5	3.0-6.0	1.6 (1.011-2.505)	0.044

Grafica 1. Distribución de mortalidad de pacientes en relación a hemoglobina glucosilada.




Box Plot of HbA1c
hbA1c
14
12
10
8
6
4


Distribution of HbA1c
Density
.25
.2
.15
.1
.05
0
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
hbA1c

17.Discusión.

El estudio tuvo limitaciones importantes, en primer lugar, el numero de la muestra analizada fue menor de 100 personas, el seguimiento de los pacientes fue únicamente durante su estancia hospitalaria, no se analizaron los fármacos antidiabéticos utilizados por los pacientes, como para realizar un análisis relacionado con el tratamiento previo. Al ser un estudio retrospectivo no se contó con información de la actividad física de los pacientes. No se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica mayor a IV ya que la propia patología aumentaba la mortalidad de los pacientes, sin embargo, se tomó en cuenta la creatinina previa para clasificar estadio de acuerdo con las guías KDIGO, y de acuerdo a la diferencia con la creatinina durante el evento de infarto se clasifico en si el paciente había presentado o no lesión renal aguda, no se realizó albumina en orina.

Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la HbA1c entre pacientes vivos y fallecidos, probablemente por el tamaño de la muestra, no hubo pacientes suficientes para demostrar diferencia. Sin embargo, si se observó una tendencia a que los pacientes que fallecieron presentaron hemoglobina glucosilada mayor de 7%, lo que nos indica que los pacientes se encontraban descontrolados en diabetes tipo 2 presentaban mayor mortalidad a diferencia de aquellos que tenían un adecuado control de acuerdo a las cifras de la ADA 2024, además no se observó ningún paciente fallecido en el grupo de los pacientes controlados, por lo tanto no fue posible calcular la razón de momios entre los pacientes controlados y no controlados porque no hubo ninguna persona fallecida con hemoglobina menor a 7%, lo cual hace matemáticamente imposible calcular la razón de momios al no contar con observaciones en ambos eventos. Tampoco se relacionó la nueva realización de angioplastia coronaria con aumento de la mortalidad, ya que ningún paciente falleció. El factor de riesgo más relacionado con la mortalidad en este estudio fueron los días de estancia intrahospitalaria y nivel de colesterol total, los niveles de LDL no se relacionaron tampoco con mortalidad cardiaca.

18.Conclusiones.

A pesar de que el tamaño de la muestra fue limitante para realizar los análisis estadísticos de este estudio, se puede hacer remarcar que los niveles de hemoglobina glucosilada pudiera relacionarse con las condiciones cardiovasculares, específicamente la mortalidad cardiaca de pacientes con diabetes tipo 2, ya que los pacientes que se encontraban fuera de metas terapéuticas de hemoglobina glucosilada de acuerdo con la ADA 2024 presentaron mayor tendencia a mortalidad cardiaca a comparación de aquellos que presentaron un adecuado control, lo cual nos indica que se requiere ampliar investigación para aclarar su papel como predictor de mortalidad cardiaca en infarto agudo al miocardio en pacientes con diabetes tipo 2.

19.Bioética.

El proyecto se ajusta a las normas en materia de investigación científica en seres humanos de acuerdo a las declaraciones de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª. Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989 con modificación en Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de clarificación sobre el parágrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo de Aspectos Éticos, artículo 17 fracción II, esta investigación se considera de riesgo mínimo.

No se requiere de consentimiento informado, dado que se trata de un estudio de revisión de expedientes que no implica riesgo alguno la participación en el protocolo.

No se obtendrá ningún beneficio económico individual para los participantes, siendo únicamente de índole científica y colectiva, con los hallazgos a obtener.

Se asegura la confidencialidad de la información al encontrarse únicamente en el expediente clínico, de acceso restringido a personal de salud.

20. Bibliografía:

1) Rehmat, Grewal., Greter, A., Ortega., Fei, Geng., Seshasai, Srinivasan., Amin, Reza, Rajabzadeh. (2024). Label-free electrochemical detection of glycated hemoglobin (HbA1c) and C-reactive protein (CRP) to predict the maturation of coronary heart disease due to diabetes.. Bioelectrochemistry, 159:108743-108743. doi: 10.1016/j.bioelechem.2024.108743
2) Savonitto, S., Morici, N., Nozza, A., Cosentino, F., Filardi, P. P., Murena, E., Morocutti, G., Ferri, M., Cavallini, C., Eijkemans, M. J., Stähli, B. E., Schrieks, I. C., Toyama, T., Heerspink, H. L., Malmberg, K., Schwartz, G. G., Lincoff, A. M., Ryden, L., Tardif, J. C., & Grobbee, D. E. (2017). Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes. *Diabetes And Vascular Disease Research*, *15*(1), 14-23. https://doi.org/10.1177/1479164117735493
3) Shazain, Khan., Raheel, Chaudhry., Arhum, Mahmood., Mohd, Diya, Masmoum., Shaf, A., Altaf., Mahek, Mirza. (2024). Myocardial Infarction: Causes, Symptoms, and Emergency Response. Journal of Advances in Medicine and Medical Research, 36(8):72-83. doi: 10.9734/jammr/2024/v36i85527
4) M., V., Vinogradova., Ekaterina, Skvortsova., B., B., Скворцов. (2023). Changes in the cardiovascular system in patients with diabetes mellitus. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta, 19(1):4-13. doi: 10.21638/spbu11.2024.101
5) Sanket, T, Marwah., T, Marwah. (2022). A Study on Correlation of Random Blood Sugar Levels with Cardiovascular Outcome in Patients of Myocardial Infarction at a Tertiary Care Centre.. Journal of Association of Physicians of India, 70 4:11-12.
6) Secretaría de Salud. (2024 9). *490. Cada año, 220 mil personas fallecen debido a enfermedades del corazón*. gob.mx. https://www.gob.mx/salud/prensa/490-cada-ano-220-mil-personas-fallecen-debido-a-enfermedades-del-corazon
7) Gregorio Peña-Rodríguez1, Ana G. Gallardo-Hernández2, Cindy G. Llerena-García1*, Martha A. Maldonado-Burgos3, Eloísa Escobedo-Naurisa. (2024, febrero). *Impacto de la diabetes en el riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemia*. Archivos Cardiología. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11160545/
8) Mariela, Bracho-Nava., María, Isabel, Bozo, de, González., Anyelo, Duran-Mujica., Maribel, Sindas-Villasmil., Victoria, Stepenka-Alvarez., Yoleida, Rivas, de, Casal. (2016). Hemoglobina glicosilada o hemoglobina glicada, ¿cuál de las dos? | Glycosilated hemoglobin or glycated hemoglobin, which of the two?. 27(4):521-529.
9) Samuel, Rahbar. (2005). The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems.. Annals of the New York Academy of Sciences, 1043(1):9-19. doi: 10.1196/ANNALS.1333.002
10) Mohammad, Hossein, Azizi., Moslem, Bahadori., Farzaneh, Azizi. (2013). Breakthrough discovery of HbA1c by Professor Samuel Rahbar in 1968.. Archives of Iranian Medicine, 16(12):743-745.
11) Assala, Salam, Jebur. (2024). Glycated Hemoglobin (HbA1c): Pathophysiology and Clinical Significance. International journal of health & medical research, 03(07) doi: 10.58806/ijhmr.2024.v3i07n13
12) G.K., Yusupova. (2023). Clinical significance of glycated hemoglobin determination. Terapevt, 6-11. doi: 10.33920/med-12-2302-01
13) Nuha, A., ElSayed., Grazia, Aleppo., Vanita, R., Aroda., Raveendhara, R., Bannuru., Florence, M., Brown., Dennis, Bruemmer., Billy, S, Collins., Marisa, E., Hilliard., Diana, Isaacs., Eric, L., Johnson., Scott, Kahan., Kamlesh, Khunti., Jose, Luis, A.,

Leon., Sarah, K., Lyons., Mary, Lou, Perry., Priya, Prahalad., Richard, E., Pratley., Jane, Jeffrie, Seley., Robert, Stanton., Robert, A., Gabbay. (2022). 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023.. Diabetes Care, 46 Supplement_1(Supplement_1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-s006

14) Katharina, Mattishent., Yoon, K., Loke. (2020). Is avoidance of hypoglycaemia a better target than HbA1C in older people with diabetes. British Journal of Clinical Pharmacology, 87(1):9-11. doi: 10.1111/BCP.14517
15) Philip, Home. (2019). Controversies for Glucose Control Targets in Type 2 Diabetes: Exposing the Common Ground. Diabetes Care, 42(9):1615-1623. doi: 10.2337/DCI19-0002
16) Saud, Azhar., Fahd, Zafar, Khan., Shagoon, Tabin, Khan., Bushra, Iftikhar. (2022). Raised Glycated Hemoglobin (HbA1c) Level as a Risk Factor for Myocardial Infarction in Diabetic Patients: A Hospital-Based, Cross-Sectional Study in Peshawar. Cureus, 14 doi: 10.7759/cureus.25723
17) World Health Organization: WHO. (2021, 11 junio). *Enfermedades cardiovasculares*. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)
18) Abdulwahhab, Alabid., Ernst, Louis., Anderson, Mesidor., H., M., Kassem., Aviskar, Chapagain., Krishna, Kandel., Dr., Umar, Riaz., Muhammad, Usama, Bin, Shabbir. (2024). Cardiovascular risk management in diabetes mellitus insights into prevention and treatment of coronary artery disease. doi: 10.53555/jptcp.v31i1.4022
19) Yanet, Rodríguez, Pérez., R, Lazo., Lázaro, Yoan, Ordóñez, Álvarez., Karena, Rojas, Severa., Diana, Hernández, García. (2024). Cardiovascular risk factors in diabetic patients. Deleted Journal, 1 doi: 10.62486/agsalud20232
20) Boden, W. E., De Caterina, R., Kaski, J. C., Merz, N. B., Berry, C., Marzilli, M., Pepine, C. J., Barbato, E., Stefanini, G., Prescott, E., Steg, P. G., Bhatt, D. L., Hill, J. A., & Crea, F. (2024). Myocardial ischaemic syndromes: a new nomenclature to harmonize evolving international clinical practice guidelines. European Heart Journal, 45(36), 3701-3706. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae278
21) Thygesen, K. (2019). Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto. *Revista espanola de cardiologia*, *72*(1), 72.e1-72.e27. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.011
22) Martino, Pepe., Francesco, Addabbo., Annagrazia, Cecere., Rocco, Tritto., Gianluigi, Napoli., Palma, Luisa, Nestola., Plinio, Cirillo., Giuseppe, Biondi-Zoccai., Salvatore, Giordano., Marco, Matteo, Ciccone. (2024). Acute Hyperglycemia-Induced Injury in Myocardial Infarction. International Journal of Molecular Sciences, 25(15):8504-8504. doi: 10.3390/ijms25158504
23) Raffaele, Marfella., Massimo, Federici., Giuseppe, Paolisso. (2022). Editorial: Hyperglycemia and Coronary Artery Diseases: Physio-Pathological Findings and Therapeutic Implications. Frontiers in Pharmacology, 13 doi: 10.3389/fphar.2022.901815
24) Fabio, Angeli., Gianpaolo, Reboldi., Cristina, Poltronieri., Ludovico, Lazzari., Martina, Sordi., Marta, Garofoli., Claudia, Bartolini., Paolo, Verdecchia. (2015). Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 9(6):412-424. doi: 10.1177/1753944715594528

25) Hans-Peter, Hammes. (2003). Pathophysiological mechanisms of diabetic angiopathy.. Journal of Diabetes and Its Complications, 17(2):16-19. doi: 10.1016/S1056-8727(02)00275-1
26) Tracey, A., Baird., Mark, W, Parsons., Thanh, G., Phan., Kenneth, Butcher., Patricia, Desmond., Brian, M., Tress., Peter, G., Colman., Brian, R., Chambers., Stephen, M., Davis. (2003). Persistent Poststroke Hyperglycemia Is Independently Associated With Infarct Expansion and Worse Clinical Outcome. Stroke, 34(9):2208-2214. doi: 10.1161/01.STR.0000085087.41330.FF
27) Jiachen, Luo., Siling, Xu., Hongqiang, Li., Zhiqiang, Liu., Mengmeng, Gong., Xiaoming, Qin., Xingxu, Zhang., Chuanzheng, Hao., Xiangdong, Liu., Wenming, Zhang., Weigang, Xu., Baoxin, Liu., Yidong, Wei. (2022). Prognostic impact of stress hyperglycemia ratio in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus.. Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases, 32(10):2356-2366. doi: 10.1016/j.numecd.2022.07.004