



ORIGINAL

SmartLab 2.0 en prevención cardiovascular de dislipemia aterogénica



Raquel Galván Toribio^{a,*}, Teresa Arrobas Velilla^a, Cristóbal Morales Porillo^b, Miguel Ángel Rico^c, Mar Martínez Quesada^d y Antonio León Justel^a

^a Laboratorio de Nutrición y RCV, Unidad de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Hospital de día de Diabetes, Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^c Unidad de Hipertensión y RCV, Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^d Unidad de Rehabilitación Cardíaca, Unidad de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 23 de junio de 2022; aceptado el 22 de septiembre de 2022

Disponible en Internet el 3 de noviembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Dislipemia aterogénica;
Diabetes;
Alerta temprana;
Prevención cardiovascular

Resumen

Introducción: El SmartLab 2.0 es un concepto innovador de colaboración multidisciplinar entre el laboratorio clínico y la unidad de día de diabetes que nace con el objetivo de identificar a pacientes de alto riesgo cardiovascular que requieran una atención prioritaria, como son los pacientes que presentan dislipemia aterogénica, con el fin de crear una estrategia de prevención cardiovascular.

Objetivo: Implementación en el sistema informático de laboratorio (SIL) de un algoritmo bioquímico automatizado para la identificación en analíticas de rutina de pacientes con dislipemia aterogénica y derivación prioritaria a la unidad de día de diabetes.

Material y métodos: Se diseñó en el SIL el algoritmo: $HbA1c > 9,3 + TG > 150 \text{ mg/dl} + cHDL < 40 \text{ mg/dl} + LDL/ApoB \text{ es} < 1,3$. Se inserta un comentario alertando al médico peticionario del diagnóstico de dislipemia aterogénica y se procede a la derivación prioritaria desde el laboratorio a la unidad de día de diabetes en los casos necesarios.

Resultados: En el periodo de un año se han identificado a un total de 899 pacientes con $HbA1c > 7$ y criterio de dislipemia aterogénica. De ellos, 203 pacientes procedentes de atención primaria con $HbA1c > 9,3$ se derivaron al hospital de día de diabetes.

Conclusiones: El refuerzo de la prevención cardiovascular es necesario a todos los niveles. El laboratorio clínico debe jugar un papel fundamental en el diagnóstico de las dislipemias. La detección temprana de los pacientes con alto riesgo cardiovascular es primordial y la colaboración entre las distintas unidades clínicas es fundamental para garantizar la seguridad del paciente.

© 2022 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquel.galvan.sspa@juntadeandalucia.es (R. Galván Toribio).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2022.09.004>

0214-9168/© 2022 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Atherogenic
dyslipidemia;
Diabetes;
Early warning;
Cardiovascular
prevention

SmartLab 2.0 in cardiovascular prevention of atherogenic dyslipidemia**Abstract**

Introduction: SmartLab 2.0 is an innovative concept of multidisciplinary collaboration between the clinical laboratory and the diabetes day unit that was born with the aim of identifying patients at high cardiovascular risk who require priority attention, such as patients with atherogenic dyslipidemia, in order to create a cardiovascular prevention strategy.

Objective: Implementation in the Laboratory Information System (LIS) of an automated biochemical algorithm for the identification of patients with atherogenic dyslipidemia in routine analyses and priority referral to the diabetes day unit.

Material and methods: The algorithm designed in the SIL was: $HbA1c > 9.3 + TG > 150 \text{ mg/dl} + HDLc < 40 \text{ mg/dl} + LDL/ApoB < 1.3$. A comment was inserted alerting the requesting physician of the diagnosis of atherogenic dyslipidemia and priority referral was made from the laboratory to the diabetes day unit in the necessary cases.

Results: In the 1-year period, a total of 899 patients with $HbA1c > 7$ and atherogenic dyslipidemia criteria were identified. Of these, 203 patients from primary care with $HbA1c > 9.3$ were referred to the diabetes day hospital.

Conclusions: Reinforcement of cardiovascular prevention is necessary at all levels. The clinical laboratory should play a fundamental role in the diagnosis of dyslipidemias. Early detection of patients at high cardiovascular risk is essential and collaboration between the different clinical units is fundamental to guarantee patient safety.

© 2022 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la causa más común de muerte en todo el mundo, superando con creces el número de muertes por cáncer¹. Además, se calcula que los años de vida potencialmente perdidos en Europa no son inferiores a los 60 millones anuales, lo que pone de manifiesto la gran incidencia de muerte prematura en la ECV².

La aterosclerosis se considera causa directa de la ECV y las alteraciones en las concentraciones normales de lípidos y lipoproteínas favorecen la aparición de aterosclerosis, por lo que las dislipemias son un factor de riesgo cardiovascular importante³.

Existe un tipo de dislipemia, conocida como dislipemia aterogénica, que se asocia a un riesgo cardiovascular especialmente elevado debido a la acción individual y sinérgica de sus tres componentes principales: incremento de triglicéridos (TG) totales, descenso de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y presencia de partículas LDL pequeñas y densas⁴. También se suele acompañar de un aumento de apolipoproteína B (ApoB), que está presente en todas las lipoproteínas no HDL, y refleja, por tanto, el número total de lipoproteínas asociadas a enfermedad cardiovascular (LDL, partículas remanentes y Lp[a])⁵.

La dislipemia aterogénica normalmente está ligada a distintas condiciones y enfermedades tales como el sobrepeso, la obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico⁶. La diabetes requiere una especial mención, ya que se estima que hasta el 41% de los pacientes diabéticos presentan dislipemia aterogénica en nuestro país⁷. Por tanto, dado que la diabetes ya es considerada un factor de

riesgo cardiovascular por sí misma, la combinación de estas dos entidades hace que la predisposición de estos pacientes a sufrir eventos cardiovasculares se multiplique. De hecho, la ECV es la principal causa de morbimortalidad en la diabetes mellitus tipo 2⁸. Es por ello que el diagnóstico temprano y la instauración de medidas terapéuticas correctivas en los casos que corresponda son fundamentales para garantizar la salud de estos pacientes.

El SmartLab 2.0 es un concepto innovador de colaboración multidisciplinar entre el laboratorio clínico y la unidad de día de diabetes, que nace con el objetivo de identificar a pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular que requieran una atención prioritaria, tal y como son los pacientes que presentan dislipemia aterogénica. El fin último es crear una estrategia de prevención cardiovascular en atención primaria. Se basa fundamentalmente en la implantación de alertas analíticas a los médicos peticionarios previa aplicación de algoritmos informáticos automatizados en el sistema informático de laboratorio, revisados y validados por el analista de laboratorio, así como en la resolución de consultas electrónicas, que constituyen nuevas herramientas válidas para consolidar estrategias de salud cardiovascular en colaboración con la unidad de día de diabetes.

El objetivo de este estudio ha sido la implementación en el sistema informático de laboratorio (SIL) de un algoritmo bioquímico automatizado para la identificación en analíticas de rutina de pacientes diabéticos que cumplen criterios de dislipemia aterogénica, así como la derivación prioritaria a la unidad de día de diabetes en los casos que corresponda y la creación de una consulta electrónica específica para tal fin con atención primaria.

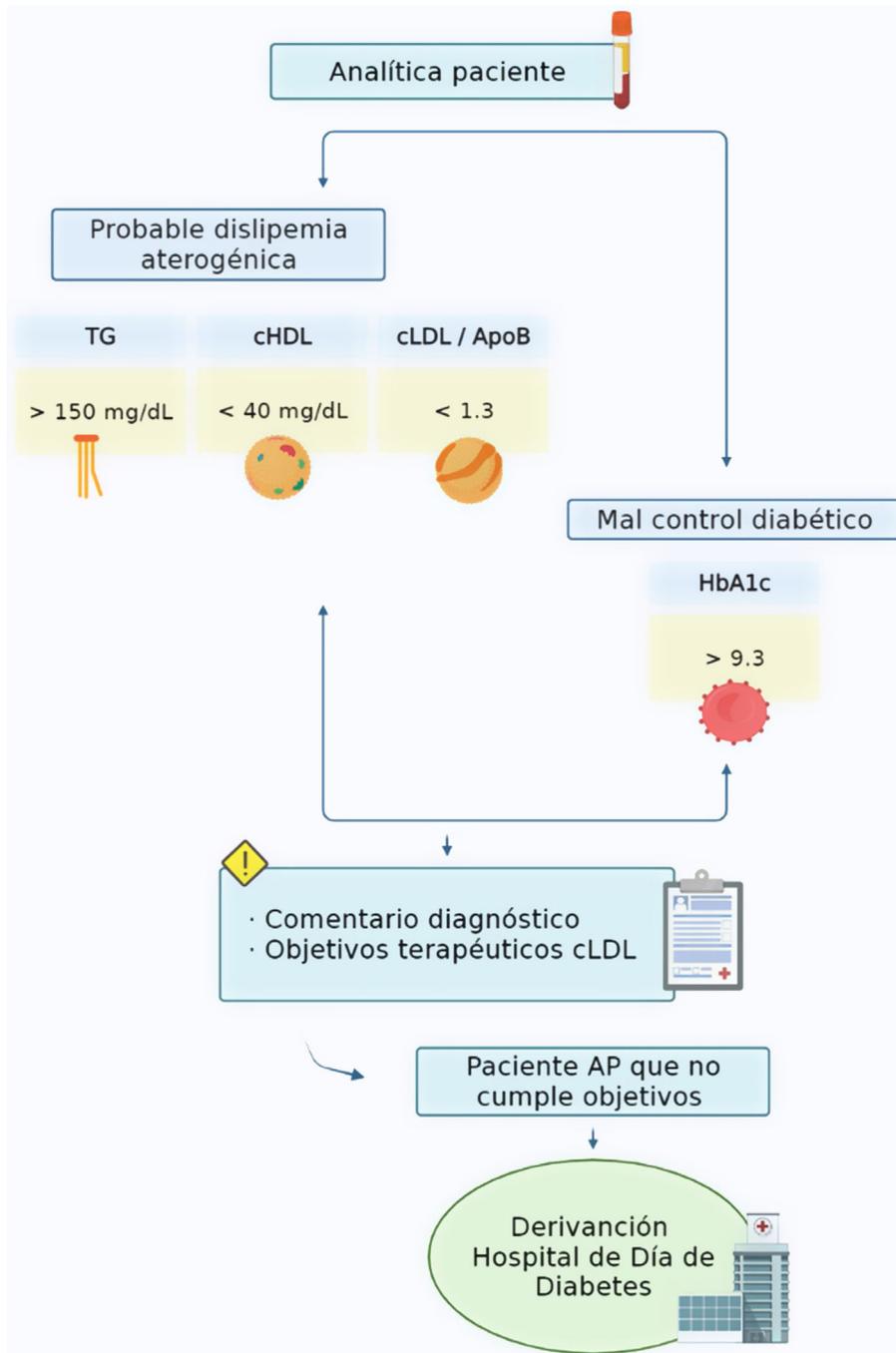


Figura 1 Diagrama del proceso de actuación ante la detección analítica de pacientes diabéticos con probable dislipemia aterogénica severa. La activación del algoritmo desencadena la implementación de una alerta analítica. AP: atención primaria; ApoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; TG: triglicéridos.

Material y métodos

Se implementó en el SIL un algoritmo bioquímico automatizado definido por hemoglobina glucosilada (HbA1c) > 7 + TG > 150 mg/dl + cHDL < 40 mg/dl + cLDL/ApoB < 1,3 (ratio inferior a 1,3 compatible con la presencia de partículas LDL pequeñas y densas potencialmente aterogénicas)⁹. En cualquier analítica rutinaria que cumpla los cuatro criterios se

inserta automáticamente la siguiente leyenda en función del valor de HbA1c, remarcando los objetivos terapéuticos según el riesgo del paciente.

Si HbA1c > 7

Comentario alerta: «El paciente presenta una triada lipídica orientativa de dislipemia aterogénica: concentración

elevada de TG, cHDL bajo y presencia de partículas pequeñas y densas potencialmente aterogénicas.

»Según las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología 2019, los objetivos terapéuticos en pacientes diabéticos son:

- Paciente de muy alto riesgo: SCORE > 10%. Reducción de cLDL > 50% con respecto al valor basal y cLDL < 55 mg/dl.
- Paciente de alto riesgo: SCORE > 5% y < 10%. Reducción de cLDL > 50% con respecto al valor basal y cLDL < 70 mg/dl.»

De esta manera, todos los pacientes con posible dislipemia aterogénica quedan caracterizados y marcados en el SIL con su consiguiente comentario diagnóstico en el informe analítico para conocimiento de su médico peticionario.

Si HbA1c > 9,3

Dado que se ha comprobado que a partir de ciertos niveles la HbA1c multiplica el riesgo cardiovascular^{10,11}, se consensó con la unidad de día de diabetes según el proceso asistencial integrado de diabetes mellitus de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía un valor superior a 9,3 para definir la derivación prioritaria a dicha unidad.

En el procedimiento de validación facultativa el analista de laboratorio revisa las analíticas que cumplan con los criterios de dislipemia aterogénica y que tengan un resultado de HbA1c superior a 9,3. Si estos pacientes no cumplen objetivos de cLDL y proceden de atención primaria, se recomienda, además del comentario alerta anteriormente indicado para pacientes con HbA1c > 7, su derivación prioritaria al hospital de día de diabetes o la posibilidad de realizar una e-consulta de dislipemia aterogénica al laboratorio de lípidos. Ambas vías se instauran con un compromiso de respuesta o citación de 48 horas. En la figura 1 se muestra el flujo de trabajo.

Análisis de datos

Para evaluar la rentabilidad del algoritmo descrito se realiza un análisis descriptivo y retrospectivo de los datos analíticos de los pacientes con HbA1c > 7 en los que se activa el algoritmo durante el periodo de tiempo correspondiente entre enero y diciembre de 2021. Se analizan los siguientes parámetros analíticos con el objetivo de describir las características bioquímicas de la población obtenida:

- Perfil lipídico: triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, apolipoproteína B y cociente cLDL/ApoB.
- Valoración de diabetes: hemoglobina glucosilada.
- Valoración de función renal: filtrado glomerular (estimación a partir de la ecuación CKD-EPI) y cociente albúmina/creatinina.

Se describe el número de alertas analíticas implementadas y el cumplimiento o no de objetivos lipídicos de los pacientes. El software estadístico utilizado para el estudio descriptivo fue R Commander (versión 2.8-0). Para estudiar la normalidad de las variables se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk.

Tabla 1 Características bioquímicas generales de la población diabética identificada (HbA1c > 7) expresadas mediante la mediana y el rango intercuartílico

Parámetro	Mediana (rango intercuartílico)
TG (mg/dl)	402 (337-509)
CT (mg/dl)	197 (167-233)
cLDL (mg/dl)	101 (75-126)
cHDL (mg/dl)	33 (29-37)
ApoB (mg/dl)	119 (101-140)
LDL / ApoB	0,85 (0,72-0,96)
HbA1c (%)	8,5 (7,6-10)
FG (ml/min/1,73 m ²)	90 (65-102)

ApoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; FG: filtrado glomerular; HbA1c: hemoglobina glucosilada; TG: triglicéridos.

Resultados

Durante el año 2021, el algoritmo diagnóstico de dislipemia aterogénica se activó en 899 pacientes con HbA1c > 7. De ellos, 730 procedían de atención primaria, 132 de consultas especializadas y 37 de hospitalización. Esta población identificada estaba compuesta por 619 hombres y 280 mujeres, y la edad media fue de 61 años.

Las características bioquímicas principales y que resultaron más útiles para caracterizar a la población general obtenida se presentan en la tabla 1. Debido a la no normalidad de las variables, los datos se representan en función de la mediana y rango intercuartílico.

En cuanto al cumplimiento de objetivos lipídicos (definidos específicamente para pacientes diabéticos de al menos alto riesgo debido a la presencia de dislipemia)¹² y a las recomendaciones de valores de normalidad para colesterol total, se obtuvieron los siguientes resultados en esta población:

- Colesterol unido a LDL < 70 mg/dl: 196 pacientes cumplen el objetivo (21,8% de la población).
- Apolipoproteína B < 80 mg/dl: 52 pacientes cumplen el objetivo (5,8% de la población).
- Colesterol total < 200 mg/dl: 463 pacientes cumplen el objetivo (51,5% de la población).

En el caso del análisis de triglicéridos se han definido distintos grados de severidad. Una concentración de TG superior a 500 mg/dl es considerada como hipertrigliceridemia severa. Un total de 237 pacientes presentaron un resultado de TG > 500 mg/dl (26,4% de la población).

Con respecto a la valoración de la función renal, se detectó un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1.73 m² (indicativo de una mala tasa de filtración y daño renal) en 184 pacientes (20,5% de la población).

De los 899 pacientes con HbA1c > 7 diagnosticados de dislipemia aterogénica, 307 presentaban un resultado de HbA1c > 9,3 (34,1% de la población). De ellos, 253 procedían de atención primaria, 36 de consultas especializadas y 18 de hospitalización. Tras la revisión facultativa de dichas analíticas se comprobó que tan solo 65 pacientes cumplían los objetivos definidos de cLDL (cLDL < 70 mg/dl). De los 242 pacientes restantes que no cumplían objetivos, 203 proce-

día de atención primaria, que se derivaron al hospital de día de diabetes para prevención cardiovascular debido a su alto riesgo.

Discusión

Las dislipemias son frecuentes en los pacientes con diabetes y contribuyen al mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de muerte. La genética, el estilo de vida, la hipertensión, la enfermedad renal, la obesidad, la infamación, el estado protrombótico, la duración de la enfermedad diabética y el control glucémico también son importantes para el riesgo cardiovascular en este contexto¹³.

El laboratorio clínico debe jugar un papel fundamental en la detección de las dislipemias, dado que el diagnóstico se basa siempre en la comprobación analítica de la alteración lipídica. Así, mediante la combinación de biomarcadores séricos y la implementación de algoritmos bioquímicos en los sistemas informáticos es posible identificar precozmente y reclasificar correctamente a los pacientes. Con este propósito, desde nuestro laboratorio de nutrición y RCV hemos implementado un algoritmo automatizado para la detección de la dislipemia más habitual en los pacientes diabéticos: la dislipemia aterogénica.

En una primera evaluación del proyecto hemos detectado que hemos diagnosticado a casi 900 pacientes de dislipemia aterogénica, añadiendo un comentario explicativo en el informe analítico y enriqueciendo la llamada fase postanalítica. Además, hemos activado más de 300 alertas analíticas diagnósticas de dislipemia aterogénica severa, y más de 200 pacientes de atención primaria con mal control lipídico y diabético se han priorizado al hospital de día de diabetes para prevención cardiovascular durante el año 2021. Teniendo en cuenta que en dicho año la presión asistencial por la pandemia de COVID-19 era sustancial, y que las analíticas recibidas en nuestro laboratorio se redujeron, esta cifra no puede pasar desapercibida. De hecho, una vez detectados estos casos, la derivación a atención especializada en las situaciones que lo requieran es primordial, pues el riesgo cardiovascular de estos pacientes es muy elevado. Para conseguir esto, la colaboración laboratorio-unidades clínicas es fundamental y se consigue con este modelo de SmartLab 2.0, interconectando el laboratorio con el clínico y con el paciente.

Si nos fijamos en los valores medios de la población estudiada (899 pacientes) podemos afirmar que nuestros resultados son comparables a los proporcionados por el Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Aterosclerosis en su estudio PREDISAT. Concluyeron que los pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica presentaban una trigliceridemia media próxima a los 500 mg/dl y un cHDL de 33 mg/dl. Nuestra población presenta una trigliceridemia media de 437 mg/dl y un cHDL de 32 mg/dl.

La Guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica afirma que los factores de riesgo cardiovascular están generalmente mal tratados incluso en pacientes considerados de alto riesgo, tal y como son los pacientes con diabetes mellitus y dislipemia aterogénica^{14,15}. Esta declaración está en consonancia con los resultados obtenidos en

nuestro estudio, en el que, al describir los parámetros lipídicos de los pacientes seleccionados, observamos que la mayoría no cumplen los objetivos.

El 78,2% de nuestra población no cumple los objetivos de cLDL y el 94,2% no cumple los objetivos de ApoB esperables para pacientes diabéticos. Además, hay numerosos pacientes con colesterol total muy elevado e hipertrigliceridemia severa.

Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de reforzar la prevención cardiovascular a todos los niveles. La implementación de algoritmos bioquímicos y el enriquecimiento del informe analítico con comentarios diagnósticos y explicativos es una estrategia sencilla para contribuir a la prevención cardiovascular, objetivo último de este proyecto. La detección temprana de estos pacientes es primordial para prevenir la progresión hacia ECV complicada o fatal, y la colaboración entre las distintas unidades clínicas es fundamental para garantizar así la seguridad del paciente.

Como limitaciones al estudio podemos asumir que no es posible calcular la prevalencia real de dislipemia aterogénica en nuestra área durante el año 2021 a partir de estos datos, ya que para que el algoritmo se active, la analítica debe constar de un perfil lipídico complejo (que incorpore ApoB), que en la mayoría de analíticas básicas de control no se solicita.

Conclusiones

La implementación de un SmartLab 2.0 que fomente la colaboración multidisciplinar entre el laboratorio clínico y la unidad de día de diabetes puede ser un modelo efectivo que permita identificar pacientes con dislipemia aterogénica.

Los algoritmos automatizados en el SIL permiten identificar a un alto número de pacientes en mal control glucémico y dislipemia aterogénica que no cumplen objetivos deseables según su riesgo y derivar así, prioritariamente, a la unidad de día de diabetes a aquellos con riesgo cardiovascular más severo.

Financiación

Este artículo ha sido parcialmente financiado gracias a la beca SEA concedida en 2021 con el título «Aplicación de la telemedicina de laboratorio en atención primaria para la prevención de la enfermedad cardiovascular».

Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo declaran que no existe ningún conflicto de intereses que pueda ser percibido como un prejuicio para la imparcialidad de la investigación reportada.

Bibliografía

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, de Smedt D, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;4:716–99, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>.
2. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. *Epidemiology of cardiovascular*

- disease in Europe. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:133–43, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-021-00607-3>.
3. Biagen C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
 4. Ascaso J, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millan J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: Recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7:39–58, <http://dx.doi.org/10.2165/00129784-200707010-00004>.
 5. Contois JH, McConell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: Position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Disease Working Group on Best Practices. *Clin Chem.* 2009;55:407–19, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2008.118356>.
 6. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al. Dislipidemia aterogénica. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32:120–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2019.11.004>.
 7. Millan J, Ascaso J, Blasco M, Brea A, Diaz A, Hernandez Mijares A, et al. Atherogenic dyslipidaemia in diabetics: Overall results of the PREDISAT study. 88th EAS Congress. 2020.
 8. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376:1407–18, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>.
 9. Núñez-Cortés J, Rodríguez J, Blasco-Valle A, Pérez Escanilla F. Guía clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipemia aterogénica en atención primaria; 2013, https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/05/Guia_Dislipemia_version-extendida.pdf.
 10. Sinning C, Makarova N, Völzke H, Schnabel RB, Ojeda F, Dörr M, et al. Association of glycated hemoglobin_{A1c} levels with cardiovascular outcomes in the general population: Results from the BiomarCaRE (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) consortium. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:223, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01413-4>.
 11. Khaw K, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:637–43, <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e3280106b95>.
 12. Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:403.e1–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.031>.
 13. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415–28, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7).
 14. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia.* 2013;56:686–95, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2817-5>.
 15. Visseren LJ, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:1–104, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.016>.