

## PRESENTE Y FUTURO

### REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN

# Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus



Jonathan D. Newman, MD, MPH,<sup>a</sup> Arthur Z. Schwartzbard, MD,<sup>a</sup> Howard S. Weintraub, MD,<sup>a</sup> Ira J. Goldberg, MD,<sup>b</sup> Jeffrey S. Berger, MD, MS<sup>a</sup>

#### RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DT2) constituye un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular (ECV), que es la causa más frecuente de muerte en la DT2. Sin embargo, < 50% de los adultos de Estados Unidos con DT2 cumplen lo recomendado en las guías para la prevención de la ECV. La carga que supone la DT2 está aumentando: al llegar al 2050, es posible que aproximadamente 1 de cada 3 personas de Estados Unidos tenga DT2, y los pacientes con DT2 serán una parte cada vez mayor de la población con ECV. Los autores creen que es imprescindible ampliar el uso de tratamientos que tienen una eficacia demostrada en la reducción del riesgo de ECV en los pacientes con DT2. Los autores resumen la evidencia y las guías existentes en cuanto a las medidas de estilo de vida (ejercicio, nutrición y control del peso) y de control de los factores de riesgo para la ECV (presión arterial, colesterol y lípidos hemáticos, control de la glucemia y administración de ácido acetilsalicílico) para la prevención de la ECV en los pacientes con DT2. En opinión de los autores, el empleo de las medidas apropiadas de estilo de vida y control de los factores de riesgo para la ECV aporta la posibilidad de reducir de manera significativa la carga de la ECV en los pacientes con DT2. (J Am Coll Cardiol 2017;70:883-93) © 2017 American College of Cardiology Foundation.

#### EJEMPLO CLÍNICO

Una mujer de 58 años, caucásica, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 (DT2) de 7 años de evolución es visitada por un cardiólogo en la consulta para un control de los factores de riesgo cardiovascular (CV) y asesoramiento al respecto. En su familia no hay antecedentes de enfermedad CV o cerebrovascular de inicio temprano. La única medicación que toma de manera regular son 1000 mg de metformina de liberación prolongada al día. La paciente es sedentaria, nunca ha sido fumadora, tiene

un consumo de alcohol mínimo y no consume drogas de abuso. A la exploración, la presión arterial (PA) sistólica (PAS) es de 135 mm Hg y la diastólica (PAD) de 80 mm Hg; la paciente tiene un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m<sup>2</sup>. Los pulsos distales son vivos y, a la exploración con monofilamento, la sensibilidad de las extremidades inferiores es normal. En los análisis de laboratorio destaca lo siguiente: hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) de 7,5%, colesterol total de 200 mg/dl, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) de 40 mg/dl, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) de



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



<sup>a</sup>Division of Cardiology and the Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Department of Medicine, New York University Medical Center; Nueva York, Nueva York; y la <sup>b</sup>Division of Endocrinology, New York University Medical Center; Nueva York, Nueva York. El Dr. Newman ha recibido financiación parcial por parte del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) de los *National Institutes of Health* (NIH) (K23HL125991) y del *American Heart Association Mentored Clinical and Population Research Award* (15MCPRP24480132). El Dr. Berger ha recibido financiación parcial del NHLBI de los NIH (HL114978). Los financiadores no intervinieron en modo alguno en el diseño y la realización del estudio; la obtención, manejo, análisis e interpretación de los datos; y la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. El Dr. Weintraub ha recibido honorarios de Amgen, Sanofi y Gilead por consultoría; ha formado parte del panel de conferenciantes de Amgen; y ha recibido financiación para investigación de Amgen y Sanofi. El Dr. Berger ha recibido financiación para investigación de AstraZeneca y Janssen. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 10 de mayo de 2017; original revisado recibido el 30 de junio de 2017, aceptado el 1 de julio de 2017.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS****ACC**, American College of  
Cardiology**ADA**, American Diabetes  
Association**AHA**, American Heart Association**ARA**, antagonista de los receptores  
de angiotensina II**C-HDL**, colesterol de lipoproteínas  
de alta densidad**C-LDL**, colesterol de lipoproteínas  
de baja densidad**CV**, cardiovascular**DPP**, Diabetes Prevention Project**DT1**, diabetes tipo 1**DT2**, diabetes tipo 2**ECA**, ensayo clínico aleatorizado**ECA**, enzima de conversión de la  
angiotensina**ECV**, enfermedad cardiovascular**GI**, gastrointestinal**HbA<sub>1c</sub>**, hemoglobina glucosilada**HR**, hazard ratio**IC**, intervalo de confianza**IM**, infarto de miocardio**IMC**, índice de masa corporal**PA**, presión arterial**PAD**, presión arterial diastólica**PAS**, presión arterial sistólica

100 mg/dl y triglicéridos de 300 mg/dl. Los análisis ordinarios de bioquímica, incluida la creatinina sérica, y el hemograma completo son normales. El valor puntual del cociente albúmina/creatinina en orina es de 40 mg/g Cr (valor normal <30 mg/g Cr). La paciente y su marido se plantean de qué opciones disponen para reducir su riesgo futuro de enfermedad cardiovascular (ECV).

**EL PROBLEMA CLÍNICO**

La DT2 es un factor de riesgo importante para la ECV, y esta continúa siendo la causa más frecuente de muerte en los adultos con DT2 (1). Sin embargo, menos de la mitad de los adultos con DT2 de Estados Unidos cumplen las recomendaciones de las guías clínicas para la prevención de la ECV (2). A pesar de las mejoras que se han producido en la mortalidad por ECV, la incidencia de la obesidad, el síndrome metabólico y la DT2 continúa aumentando, y se estima que en el año 2050 aproximadamente 1 de cada 3 personas de Estados Unidos tendrá DT2 (3). El objetivo de este artículo fue sintetizar la evidencia existente y las declaraciones científicas de la *American Diabetes Association* (ADA), la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC) aplicables a la

prevención de la ECV en un paciente con DT2 y factores de riesgo para la ECV. Esta recopilación puede ser de amplia utilidad para los clínicos, incluidos los cardiólogos, y otros especialistas que atienden a pacientes con diabetes (1,4). La importante relación, cada vez más apreciada, entre la DT2 y la insuficiencia cardíaca congestiva queda fuera del ámbito de esta revisión y se aborda en profundidad en otra publicación (4). Esta revisión clínica se centra en 2 dominios principales de la prevención del riesgo aterosclerótico en la DT2: las medidas de estilo de vida y el control de los factores de riesgo de ECV. Por lo que respecta a las medidas de estilo de vida, se revisa el papel del ejercicio, la nutrición, el control del peso y el abandono del tabaco. En lo relativo al control de los factores de riesgo de ECV se examina el papel del ácido acetilsalicílico, el control de la glucemia, el tratamiento de la presión arterial y el colesterol, y las nuevas tendencias en la estratificación del riesgo y la prevención primaria de la ECV en los pacientes con DT2.

**ESTRATEGIAS Y EVIDENCIA**

**MEDIDAS DE ESTILO DE VIDA.** Las medidas de estilo de vida, incluido el aumento de la actividad física y el control de la alimentación, son la piedra angular de la

asistencia clínica de los pacientes con DT2. La alimentación y la actividad física se evalúan a menudo de manera conjunta, como parte de una intervención integrada sobre el estilo de vida. Examinamos en primer lugar los estudios de intervenciones de estilo de vida y a continuación evaluamos la evidencia obtenida en estudios del ejercicio/actividad física y de la nutrición/dieta solos en la prevención de la ECV en pacientes con DT2.

**Estilo de vida.** El ensayo más grande y extenso sobre el ejercicio y la morbilidad y mortalidad CV en pacientes con DT2 fue el ensayo Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*), en el que se incluyó a 5145 pacientes con DT2 en la asignación aleatoria a una intervención de estilo de vida intensiva, que incluía una restricción calórica, un consumo calórico preespecificado de grasas y proteínas, la sustitución de las comidas y  $\geq 175$  min/semana de actividad física de intensidad moderada por semana en la semana 26, o a la asistencia habitual con apoyo y educación sanitaria para la diabetes (5). La media de reducción de peso respecto a la situación inicial fue mayor a 1 año en el grupo de intervención (8,6%) en comparación con el grupo de asistencia habitual (0,7%), y esta diferencia se atenuó, aunque persistió, a lo largo de todo el ensayo (5). Además de las diferencias en la media de reducción de peso respecto a la situación inicial, los pacientes del grupo de intervención presentaron una mejoría superior en el estado de forma física y en los niveles de C-HDL, así como una mayor reducción del perímetro de cintura y de las necesidades de medicación para reducir la glucemia, la presión y el colesterol (5). A pesar de estos efectos favorables, después de casi 10 años de seguimiento, el ensayo se interrumpió prematuramente por futilidad en la reducción de los eventos de ECV (403 eventos de ECV en el grupo de intervención frente a 418 en el grupo de asistencia habitual; hazard ratio [HR]: 0,95, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,83 a 1,09;  $p = 0,51$ ) (5). En comparación con la asistencia habitual, el grupo de intervención presentó una reducción del uso de medicaciones cardioprotectoras, en especial estatinas, lo cual puede haber introducido un factor de confusión en los posibles beneficios de la intervención intensiva (1,6).

En el estudio Steno-2, un total de 160 participantes con DT2 y albuminuria (albúmina urinaria de 30 a 300 mg en 4 de 6 de las muestras de orina de 24 horas) fueron asignados aleatoriamente a tratamientos convencionales múltiples para factores de riesgo CV prescritos por su médico de familia o a una intervención multifactorial supervisada por un equipo del proyecto en el centro de diabetes del ensayo, que incluía cursos para dejar de fumar, restricciones del consumo de grasas totales y saturadas, un ejercicio entre ligero y moderado de 3 a 5 días por semana, y un régimen de intensidad gradual que incluía un control más estricto de la glucemia (objetivo de HbA<sub>1c</sub> <6,5%) y

de la PA (objetivo de < 140/85 mmHg en la mayor parte del estudio), junto con un tratamiento con un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) independientemente de la PA y tratamiento hipolipemiante (7,8). Los participantes asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento intensivo presentaron una reducción del 53% (HR: 0,47; IC del 95%: 0,24 a 0,73) en la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa CV, el infarto de miocardio (IM) o el ictus no mortales, la revascularización o la amputación. El tratamiento intensivo se asoció también a una reducción significativa de las variables de valoración microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía del sistema autónomo) (7).

Aunque tanto en el ensayo Look AHEAD como en el estudio Steno-2 se utilizaron intervenciones de estilo de vida multidimensionales para la prevención de la ECV en pacientes con DT2, el *Diabetes Prevention Project* (DPP) aportó datos importantes sobre la prevención de la diabetes al comparar una intervención de estilo de vida con el empleo de metformina o con un placebo (9). En > 3200 participantes no diabéticos con un deterioro de los valores de glucosa plasmática en ayunas y tras una sobrecarga de glucosa que fueron objeto de un seguimiento durante casi 3 años, la asignación aleatoria a una intervención intensiva de estilo de vida, con reducción del peso de al menos un 7% del peso corporal inicial mediante una dieta con pocas calorías y pocas grasas y una actividad física de intensidad moderada ( $\geq 150$  min/semana), se asoció a una reducción de aproximadamente el 60% (HR: 0,42; IC del 95%: 0,44 a 0,52) y del 40% (HR: 0,61; IC del 95%: 0,49 a 0,76) en la incidencia de diabetes en comparación con el placebo y con el tratamiento de metformina, respectivamente (9). En el estudio de resultados (*Outcomes*) del DPP no ha habido un número de eventos suficiente para permitir un examen según el grupo de tratamiento, pero se han observado mejoras similares de múltiples factores de riesgo de ECV en todos los grupos de tratamiento después de 10 años de seguimiento (10).

**Ejercicio.** Tanto en el ensayo Look-AHEAD, como en el estudio Steno-2 y en el DPP se combinaron diferentes parámetros de estilo de vida, incluida la reducción de peso, la actividad física y el ejercicio, así como una intervención en la dieta (5,7,9). Los estudios que se han centrado en las intervenciones de ejercicio han puesto de manifiesto también una mejora de los factores de riesgo CV (PA, dislipidemia y composición corporal) en los pacientes con DT2 (11). Sin embargo, no ha habido ningún estudio clínico del ejercicio en pacientes con DT2 que haya mostrado una reducción de las variables de valoración principales de ECV o de la mortalidad. En la **tabla 1** se presentan las guías actuales respecto al ejercicio y la reducción del riesgo de ECV en la diabetes. Además de la cantidad de ejercicio, existe una evidencia limitada que

sugiere que el tipo de ejercicio puede ser importante para la prevención cardiovascular. En un estudio de 262 pacientes sedentarios con diabetes tipo 2 y una  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  se realizó una aleatorización a ejercicio aerobio, ejercicio de resistencia, una combinación de ambos o ninguno de ellos, durante un periodo de 9 meses; el resultado fue una reducción de la  $HbA_{1c}$  y una mejora del estado de forma física definido por un aumento en los valores de  $VO_2$  (consumo de oxígeno) máximo y medio, el tiempo de ejercicio en cinta ergométrica y otros parámetros (12). Hubo una tendencia a la disminución de la  $HbA_{1c}$  en todos los grupos, pero la reducción de la  $HbA_{1c}$  fue significativa tan solo en el grupo de ejercicio combinado aerobio y de resistencia (-0,34%; IC del 95%: 0,64% a 0,03%). Los participantes del grupo de ejercicio aerobio y de resistencia presentaron también aumentos significativos del  $VO_2$  máximo y disminuciones del perímetro de cintura (12).

**Nutrición.** Cada uno de los ensayos clave de intervenciones de estilo de vida para la prevención de la ECV en la DT2 ha incluido un componente nutricional (5,7,9). Las intervenciones nutricionales se han examinado también de manera independiente para la prevención de la ECV en la DT2. Según una reciente declaración de posicionamiento de la ADA, debe usarse un abordaje integrado de la nutrición y la dieta para asesorar a los pacientes con diabetes para que alcancen los objetivos individualizados de glucemia, PA y lípidos; para que alcancen y mantengan el peso corporal; y para retrasar o prevenir las complicaciones de la diabetes (13). Estas guías para los pacientes con DT2 resaltan el aumento del consumo de frutas, verduras y productos lácteos desnatados, y la reducción del consumo de grasas saturadas (13). Existen múltiples opciones para el control de la dieta en los pacientes con diabetes, como la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (14), la dieta mediterránea, de pocas grasas o de carbohidratos controlados, y todas ellas son eficaces para reducir los factores de riesgo de ECV (13). El ensayo PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) es el ensayo clínico aleatorizado de dieta más amplio que se ha realizado hasta la fecha para la reducción del riesgo de ECV. En el ensayo PREDIMED se incluyeron casi 7500 participantes con un riesgo elevado de ECV, de los cuales casi un 50% tenían DT2, y se les asignó aleatoriamente una dieta mediterránea con suplementos de aceite de oliva virgen extra o frutos secos variados, o bien una dieta de control (15). El ensayo se interrumpió de forma temprana debido a una reducción del 30% en la variable de valoración principal combinada formada por la muerte CV, el IM y el ictus, con el empleo de la dieta mediterránea (15). En los pacientes con diabetes (un subgrupo preespecificado,  $n = 3614$ ), los resultados fueron similares a los de la población principal del ensayo, lo cual sugiere que una dieta mediterránea puede prevenir los

**TABLA 1. Tratamiento según las guías para la prevención de la ECV en pacientes con diabetes mellitus**

Factor de riesgo	Recomendación específica	Nivel de evidencia (Ref. número)
Actividad física	≥150 min/semana de actividad física de intensidad moderada (50%-70% de la FCPM) durante ≥ 3 días/semana con ≤ 2 días consecutivos sin ejercicio	ADA Nde: A (13)
Nutrición	Una dieta de estilo mediterráneo puede mejorar el control de la glucemia y los factores de riesgo de ECV Consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales y productos lácteos en lugar de otras fuentes de carbohidratos Supervisión de los carbohidratos como estrategia importante para el control de la glucemia	ADA Nde: B (13)
Control del peso	Asesorar a los pacientes con sobrepeso u obesidad respecto a que los cambios del estilo de vida pueden proporcionar un porcentaje del 3%-5% de reducción del peso de forma sostenida y beneficios clínicamente relevantes para la salud	ACC/AHA Clase I, Nde: A (20)
Consumo de cigarrillos	Aconsejar a todos los pacientes que no fumen cigarrillos, otros productos de tabaco ni cigarrillos electrónicos. Incluir el consejo para dejar de fumar y otras formas de tratamiento como un componente sistemático de la asistencia	ADA Nde: A (13)
Control de la glucemia	Reducir la HbA <sub>1c</sub> a un valor ≤ 7% en la mayor parte de los pacientes con objeto de reducir el riesgo de enfermedad microvascular	ADA Nde: B (13)
	Considerar la posible conveniencia de un objetivo de HbA <sub>1c</sub> < 6,5% en los pacientes con diabetes de un tiempo de evolución breve, con una esperanza de vida larga y sin una ECV significativa, si ello puede alcanzarse de un modo seguro	ADA Nde: C (13)
	Objetivo de HbA <sub>1c</sub> < 8% o superior en los pacientes con hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada o comorbilidades.	ADA Nde: B (13)
Presión arterial	Alcanzar un objetivo de < 140/90 mmHg en la mayor parte de los pacientes diabéticos	ADA Nde: A, JNC-8 Nde: E (13,43)
	Un objetivo de <130/80 mmHg puede ser apropiado en los pacientes diabéticos de menor edad, con una enfermedad cerebrovascular o múltiples factores de riesgo CV,* suponiendo que el objetivo pueda alcanzarse de un modo seguro	ADA Nde: B/C (13)
	La farmacoterapia debe incluir un IECA o bien un ARA II; si hay intolerancia a uno de estos tipos de fármacos, se reemplazará por el otro	ADA Nde: B/C (13,40)
Colesterol	Los pacientes diabéticos de 40-75 años de edad con LDL de 70-189 mg/dl deben ser tratados como mínimo con una estatina de intensidad moderada†	ACC/AHA Clase I, Nde: A; ADA Nde: A (13,54)
	Si el paciente tiene 40-75 años de edad y factores de riesgo CV,* debe administrarse un tratamiento con estatina de intensidad alta‡	ACC/AHA Clase IIa, Nde: B (54)
Tratamiento antiagregante plaquetario	El empleo de ácido acetilsalicílico a dosis de 75-162 mg es razonable en los pacientes diabéticos de edad ≥ 50 años que presentan como mínimo 1 factor de riesgo CV§ y no tienen riesgo elevado de hemorragia GI	ACC/AHA Clase IIa, Nde: B; ADA Nde: C (1,13,30)
	El empleo de ácido acetilsalicílico a dosis de 75-162 mg podría ser razonable en los pacientes diabéticos de edad < 50 años con 1 o varios factores de riesgo CV¶	ACC/AHA Clase IIb, Nde: C; ADA Nde: E (1,13,30)

\* Uno o varios de los siguientes factores de riesgo CV importantes: tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, antecedentes familiares de ECV prematura o albuminuria. † El tratamiento con estatinas de intensidad moderada reduce el colesterol de LDL en promedio en un 30% a 50%. ‡ El tratamiento con estatinas de intensidad alta reduce el colesterol de LDL en promedio en >50%. § Corresponde a un riesgo de ECVA a 10 años > 10% (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>). || Hemorragia GI previa, enfermedad ulcerosa péptica o uso simultáneo de medicaciones que aumentan el riesgo hemorrágico (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o warfarina). ¶ Corresponde a un riesgo de ECVA a 10 años del 5% al 10%.

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; IECA = inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; ADA = American Diabetes Association; ARA II = antagonista del receptor de angiotensina II; ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CV = cardiovascular; ECV = enfermedad cardiovascular; GI = gastrointestinal; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina glucosilada; JNC-8 = Eighth Joint National Committee; LDL = lipoproteínas de baja densidad; Nde = nivel de evidencia; FCPM = frecuencia cardíaca predicha máxima.

eventos cardiovasculares en los pacientes con DT2 (15). Los datos del subgrupo de individuos no diabéticos del estudio PREDIMED indican también que una dieta mediterránea puede reducir el riesgo de aparición de la diabetes en las personas con un riesgo cardiovascular elevado (16). Existen también otras evidencias que indican que las dietas con alimentos con un bajo índice glucémico y un bajo contenido de carbohidratos pueden mejorar el control de la glucemia y los factores de riesgo para la ECV (17,18), y pueden reducir el riesgo futuro de diabetes (16). La importancia de las dietas con un bajo contenido de carbohidratos y el uso del índice glucémico para el control de los factores de riesgo de ECV en la DT2 es una cuestión que requiere mayor investigación.

**Control del peso.** El enfoque principal para el control del peso en los pacientes con DT2 incluye un cambio de la dieta orientado a la restricción calórica; un aumento del

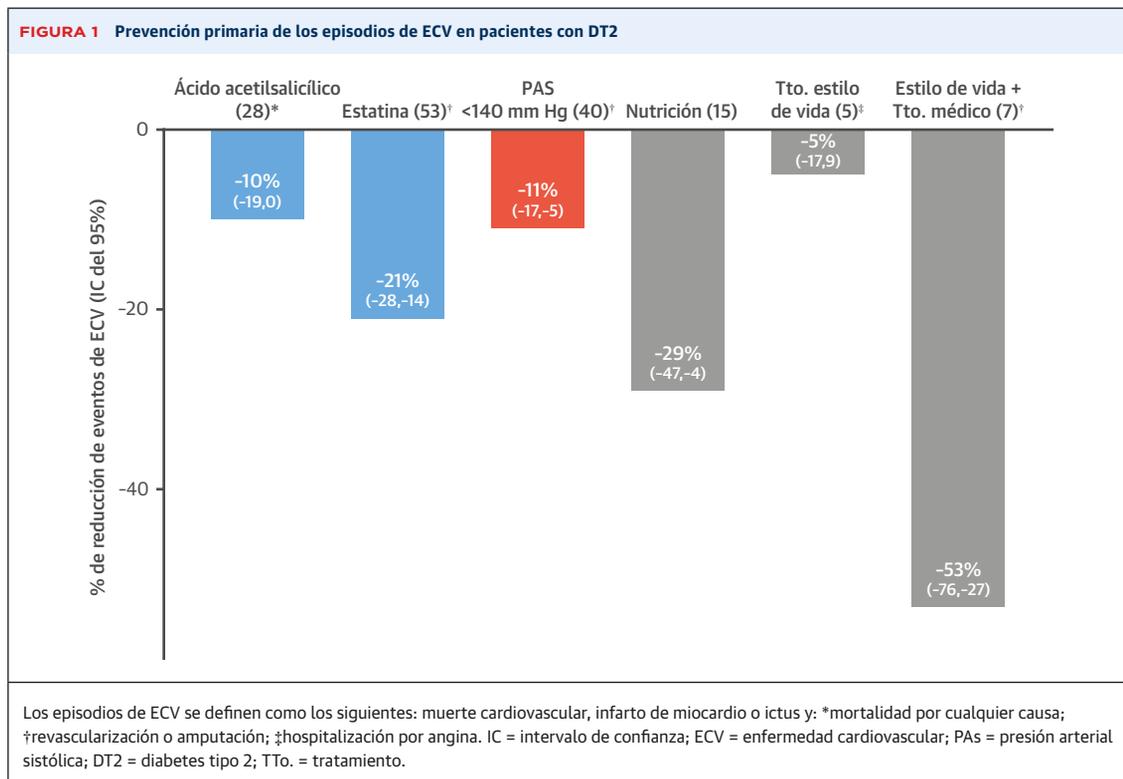
gasto de energía a través de la actividad física diaria y la actividad aerobia regular; y cambios de conducta relativos al estilo de vida (1). En el ensayo Look AHEAD se utilizaron estas estrategias para un ensayo de medidas intensivas sobre el estilo de vida, en comparación con la asistencia habitual en pacientes con DT2 (5). Además de la intervención antes descrita de estilo de vida en cuanto a la actividad física (5), el grupo de intervención intensiva del ensayo Look AHEAD utilizó también múltiples estrategias de dieta (5). A los 4 años, los participantes del grupo de intervención intensiva habían perdido casi un 5% de su peso inicial, en comparación con el 1% del peso inicial en los participantes del grupo de asistencia habitual (5). A pesar de la reducción sostenida del peso y la mejora de los factores de riesgo de ECV observada en el grupo de tratamiento intensivo, el ensayo Look AHEAD no mostró una reducción de los eventos de ECV en los pacientes con DT2

asignados a la intervención intensiva sobre el estilo de vida (5). Otros ensayos clínicos han evidenciado también los efectos saludables de las intervenciones intensivas de estilo de vida, el asesoramiento alimentario y la restricción de calorías en cuanto al control de los factores de riesgo CV en los pacientes con DT2, pero sin una mejora de los resultados clínicos en cuanto a la ECV (19). Sin embargo, muchos pacientes con DT2 tienen dificultades para alcanzar los objetivos de reducción del peso utilizando tan solo intervenciones sobre el estilo de vida. Según lo indicado por las guías actuales de ACC/AHA/*The Obesity Society* (20), está indicada la farmacoterapia para la reducción del peso en los individuos con un IMC de 25 a 30 kg/m<sup>2</sup> y otros factores de riesgo adicionales para la ECV, como la DT2 o la prediabetes, así como en los que tienen un IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, con independencia de las comorbilidades que presenten. Puede consultarse una revisión más completa de la farmacoterapia para la reducción del peso en los pacientes con DT2 en otra publicación (1).

A diferencia de las intervenciones sobre el estilo de vida, la cirugía bariátrica para la obesidad grave (IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>) mejora el control de la glucemia y los factores de riesgo CV (1,20). Además, en comparación con el tratamiento no quirúrgico, en el estudio *Swedish Obese Subjects*, la cirugía bariátrica redujo la mortalidad por ECV después de casi 15 años de seguimiento (HR ajustado: 0,47; IC del 95%: 0,29 a 0,76, p = 0,002).

**Dejar de fumar.** Existen evidencias sólidas que respaldan la existencia de relaciones causales entre el consumo de cigarrillos y múltiples resultados adversos de salud, incluida la ECV (13). Se recomienda vivamente una evaluación sistemática y detallada del consumo de tabaco, con asesoramiento y farmacoterapia para dejar de fumar cuando proceda, para la prevención de la ECV en los pacientes con o sin DT2 (tabla 1). Aunque algunos pacientes pueden presentar un aumento de peso en el periodo posterior a dejar de fumar, la investigación reciente indica que este aumento de peso no atenúa de manera significativa el beneficio sustancial que se obtiene en cuanto a la ECV al dejar de fumar (13,21).

**El enfoque polifacético.** Tal como se resume en la figura 1, los programas que combinan intervenciones sobre el estilo de vida y un tratamiento médico para la reducción del riesgo de ECV son más eficaces que uno de estos dos tratamientos por sí solos. Sin embargo, son pocos los ensayos que han evaluado el efecto de múltiples intervenciones intensivas simultáneas (5,7,22). Algunos de ellos (7), aunque no todos (5,22), han mostrado una mejora de los resultados clínicos CV con las intervenciones polifacéticas. Considerados conjuntamente, estos ensayos sugieren que las intervenciones polifacéticas dirigidas a varios factores de riesgo importantes de manera simultánea proporcionaban un mayor control de los factores de riesgo CV y probablemente una mayor reducción de ries-



go de ECV en comparación con las intervenciones centradas en un solo factor de riesgo. Un programa agresivo e individualizado para el control de múltiples factores de riesgo de ECV de manera simultánea es el que tiene mayores posibilidades de prevenir la morbilidad y la mortalidad por ECV en los pacientes con DT2 (23).

**CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ECV.** Los principales dominios de la prevención de la ECV y la reducción del riesgo en los pacientes con DT2 incluyen el uso de ácido acetilsalicílico y el control de la presión arterial, el colesterol y la glucemia.

**Ácido acetilsalicílico.** A pesar del claro beneficio aportado por el ácido acetilsalicílico en la prevención secundaria de la ECV en los pacientes con o sin DT2 (24), el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria en los pacientes con DT2 continúa siendo controvertido.

Hasta la fecha se han realizado tres ensayos en los que se ha examinado específicamente la prevención de la ECV con ácido acetilsalicílico en los pacientes con DT2 (25-27), y solamente 1 de ellos (el ensayo JPAD [*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*]) (25) fue un estudio de prevención primaria. En el ensayo ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) se incluyeron más de 3700 participantes de 18 a 70 años de edad con diabetes tipo 1 (DT1) o DT2 y retinopatía, de los cuales aproximadamente una tercera parte tenían una ECV previa, y se les asignó aleatoriamente la administración de 650 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día o bien un placebo. Con una tasa combinada de eventos a 5 años del 20% en el grupo de placebo, el uso de ácido acetilsalicílico se asoció a una reducción significativa, del 17%, en el IM mortal o no mortal (HR: 0,83; IC del 95%: 0,65 a 1,03;  $p = 0,04$ ) y a un aumento no significativo del ictus (27).

En el ensayo POPADAD (*Prevention of Arterial Disease and Diabetes*) se utilizó un diseño factorial para investigar si la administración diaria de 100 mg de ácido acetilsalicílico con o sin un tratamiento antioxidante era más eficaz que un placebo para reducir la incidencia de ECV en 1276 participantes del Reino Unido de edad > 40 años con diabetes y una enfermedad arterial periférica asintomática, definida por un índice tobillo-brazo  $\leq 0,99$  (26). Después de una mediana de seguimiento de 6,7 años, la variable de valoración cardiovascular principal combinada se dio en un 18,2% de los pacientes asignados aleatoriamente al ácido acetilsalicílico o al placebo, respectivamente (26).

El estudio JPAD fue un estudio de prevención primaria, sin enmascaramiento, de entre 81 y 100 mg de ácido acetilsalicílico en 2539 pacientes japoneses con DT2 (25), de los cuales un 26% estaban tomando también estatinas (25). A pesar de que se utilizó un parámetro de valoración combinado amplio que incluía la angina, múl-

tiples formas de enfermedad vascular periférica u otros eventos no incluidos en los ensayos de prevención secundaria ETDRS y POPADAD (26,27), la tasa anual de eventos fue casi un 50% inferior en el ensayo JPAD en comparación con los ensayos ETDRS y POPADAD (25). Después de 4,4 años de seguimiento, no se observaron diferencias en la variable de valoración CV principal combinada entre los participantes del grupo de ácido acetilsalicílico (68 episodios, 5,4%) y los del grupo sin ácido acetilsalicílico (86 episodios, 6,7%; HR: 0,80; IC del 95%: 0,58 a 1,10). La incidencia de episodios coronarios y cerebrovasculares mortales, que era una variable de valoración secundaria preespecificada, mostró una reducción significativa en el grupo de ácido acetilsalicílico a dosis bajas ( $p = 0,0037$ ).

Hasta 2012, se han realizado diversos metaanálisis que han sintetizado los datos existentes sobre los efectos del ácido acetilsalicílico en la prevención de la ECV en los pacientes con diabetes (28-30). Aunque estos metaanálisis difieren en los ensayos que incluyen, los resultados generales sugieren una reducción relativa modesta, del 10%, en los eventos de ECV, y un aumento relativo de  $\geq 2$  veces en el riesgo de hemorragia, predominantemente de origen gastrointestinal (GI), con las dosis bajas (75 a 162 mg al día) de ácido acetilsalicílico (1). En resumen, el empleo de ácido acetilsalicílico a dosis bajas es razonable en los pacientes con un riesgo de ECV elevado (riesgo a 10 años > 10%), que no presenten un aumento del riesgo de hemorragias GI (**tabla 1**) (1,13,30). Ello incluye a la mayor parte de varones y mujeres con diabetes, de edad  $\geq 50$  años, que tienen como mínimo 1 factor de riesgo importante para ECV. El empleo de ácido acetilsalicílico a dosis bajas podría ser razonable también en los pacientes con un riesgo intermedio de ECV (riesgo de 5% a 10% a 10 años) (**tabla 1**) (1,13,30).

**Control de la PA.** El control de la PA, y en particular el control de la presión arterial sistólica (PAs), constituye un objetivo importante en la reducción del riesgo CV de los pacientes con DT2. Un 70% a 80% de los pacientes con DT2 tienen una comorbilidad de hipertensión, cuya presencia aumenta el riesgo de muchos de los eventos adversos de salud, incluidos el IM, el ictus y la mortalidad por cualquier causa, además de la insuficiencia cardiaca, la nefropatía y otros resultados microvasculares (1). En estudios epidemiológicos se ha observado un aumento progresivo del riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular de los pacientes con DT2 con los valores crecientes de PAs, a partir de aproximadamente 115 mmHg (31). En ensayos como el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), el HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) y los estudios ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation*) se ha demostrado de manera inequívoca que el tratamiento con fármacos anti-

hipertensivos en los pacientes diabéticos con hipertensión reduce el riesgo de ECV (32-34). A pesar de la abundancia de estudios clínicos, continúa sin estar claro el umbral apropiado para iniciar el tratamiento médico y el objetivo terapéutico adecuado para la reducción de la PA en los pacientes con DT2.

Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados han demostrado el efecto favorable (reducción de la enfermedad coronaria, el ictus y la nefropatía diabética) asociado a la reducción de la PA en los pacientes diabéticos hasta un valor sistólico < 140 mmHg y diastólico < 90 mmHg (35). La evidencia que respalda los objetivos de PA inferiores es limitada. En el ensayo ACCORD se examinó si una PAS de <120 mmHg aportaba una reducción del riesgo CV superior a la obtenida con una PAS de 130 a 140 mmHg (36), y no se observó una reducción de la variable de valoración principal combinada (IM no mortal, ictus no mortal y muerte de causa CV) con un tratamiento intensivo en comparación con un control estándar de la PA (36). En el ensayo ACCORD la reducción intensiva de la PAS, en comparación con la reducción estándar, se asoció a una disminución absoluta del 1% del ictus, pero este beneficio se vio contrarrestado por un aumento absoluto del 2% en los eventos adversos importantes, como los de hipotensión, bradicardia e hiperpotasemia (36). A diferencia de una estrategia con un objetivo de PA específico, en el ensayo ADVANCE se incluyeron pacientes con diabetes y se les asignó aleatoriamente o bien el empleo de un solo comprimido con una combinación a dosis fijas de un IECA y un diurético o bien un placebo, con independencia del valor de presión arterial en la situación inicial. En los participantes diabéticos del ensayo ADVANCE asignados aleatoriamente al tratamiento activo se observó una reducción significativa de la variable combinada principal de eventos macro y microvasculares, junto con reducciones significativas de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad CV (34). Aunque tanto la PAS como la PAD fueron inferiores con el tratamiento activo, en comparación con el placebo, el ensayo ADVANCE no pretendía comparar la reducción del riesgo CV con el empleo de un objetivo de PA más intensivo con otro menos intensivo (34). Además de los objetivos de PAS del ensayo ACCORD, hay otros estudios anteriores en los que se han evaluado objetivos de PAS "inferiores" en comparación con los "estándares" en pacientes diabéticos (33,37-39). Existen limitaciones en estos estudios previos que, considerados conjuntamente, no demuestran claramente un efecto beneficioso con el empleo de objetivos de PAD más bajo en comparación con los estándares en los pacientes con diabetes (35).

Aunque presentan diferencias en su estructura de análisis, los metaanálisis recientes coinciden en gran parte y confirman el efecto protector del tratamiento de la PA cuando la PAS es >140 mmHg en los pacientes dia-

béticos, y muestran que este efecto favorable se reduce con la disminución de la PA (40,41). Puede haber un efecto beneficioso cerebrovascular al iniciar el tratamiento antihipertensivo por debajo de una PAS inicial < 140 mmHg y el tratamiento hasta llegar a una PAS < 130 mmHg, pero continúa existiendo una incertidumbre respecto a estas estimaciones (40-42). Las recomendaciones actuales son las de un objetivo de PA de < 140/90 mmHg para la mayor parte de los pacientes diabéticos (**tabla 1**) (13,43), pero reconocen que un objetivo más bajo (por ejemplo, PAS <130 mmHg) puede ser apropiado para los pacientes diabéticos de menor edad o con antecedentes de enfermedad cerebrovascular o múltiples factores de riesgo CV, partiendo del supuesto de que este objetivo de un nivel más bajo pueda alcanzarse de un modo seguro (13, 40, 44).

Algunos ensayos han indicado que el uso de un IECA o de un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) puede aportar un beneficio CV especial en el tratamiento de la hipertensión en los pacientes con diabetes (45-47). Sin embargo, la evidencia existente es más sólida respecto a que es la PA alcanzada, más que el fármaco o la clase farmacológica utilizada, lo que constituye el principal factor determinante de este efecto beneficioso (43). A pesar de ello, puede continuar siendo preferible un IECA o un ARA II como tratamiento inicial en los pacientes diabéticos hipertensos, dado el efecto protector renal y el beneficio de reducción del riesgo de ECV y el control de los factores de riesgo (13). Debe considerarse la posible conveniencia de una inhibición de la angiotensina con un IECA o un ARA II en los pacientes con DT2 y una excreción de albúmina urinaria anormal (cociente de albúmina/creatinina urinarias  $\geq$  30 mg/g Cr) (13), incluso cuando la PAS es < 140 mmHg (46).

**Control del colesterol sanguíneo.** Los pacientes con diabetes presentan diversas anomalías de las lipoproteínas, incluido un aumento de los triglicéridos, un C-HDL bajo y un C-LDL bajo, normal o elevado, con un aumento del número de partículas de LDL densas (48). En múltiples ensayos clínicos y metaanálisis se han demostrado los efectos beneficiosos de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de la ECV (49). Un análisis de subgrupos de los pacientes con diabetes de los ensayos más grandes de tratamiento hipolipemiente con estatinas (50), y de ensayos limitados a pacientes con diabetes (51,52) pone de manifiesto reducciones significativas de los eventos CV y la mortalidad con el empleo de estatinas. En un amplio metaanálisis con la inclusión de > 18.000 pacientes con diabetes (> 95% con DT2) de 14 ensayos aleatorizados del tratamiento con estatinas que fueron objeto de un seguimiento durante una media de 4,3 años, se observó una reducción proporcional del 9% en la mortalidad por cualquier causa y una reducción del 13% en la mortalidad de causa vascular por cada 1 mmol/l

(39 mg/dl) de reducción del C-LDL (53). Los resultados fueron similares a los alcanzados en los pacientes sin diabetes mellitus. Además, los resultados de una reducción equivalente de las LDL fueron similares en los pacientes con DT2 con y sin antecedentes de enfermedad vascular (53).

En consonancia con las guías de ACC/AHA sobre control del colesterol sanguíneo (54), la ADA ha modificado su guía de tratamiento respecto al uso de estatinas en los pacientes con diabetes (13); se presenta un resumen de ello en la **tabla 1**. Las guías actuales indican que todos los pacientes con diabetes de 40 a 75 años de edad que tienen un C-LDL >70 mg/dl deben ser tratados con una estatina (13,54). Es posible que los pacientes con diabetes y un C-LDL <70 mg/dl obtengan de todos modos un beneficio con el uso de estatinas en prevención primaria si su riesgo de ECV aterosclerótica a 10 años es  $\geq 7,5\%$  (54). En general, la dosis de estatina debe ser como mínimo de intensidad moderada (reducción de un 30% a un 50% del C-LDL), a menos que exista una ECV clínica o haya factores de riesgo CV, en cuyo caso deberá considerarse la posible conveniencia de utilizar un tratamiento con estatinas de alta intensidad (reducción de > 50% del C-LDL) (13,54). No se ha demostrado que la reducción de otras lipoproteínas como los triglicéridos para la reducción del riesgo de ECV en los pacientes con diabetes aporte un beneficio (1), si bien los análisis de subgrupos de pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia y un C-HDL bajo indican un posible beneficio con el uso de fibratos agregados a un tratamiento de base con estatinas (55). Las guías actuales de ACC/AHA continúan respaldando el tratamiento de los pacientes con una concentración de triglicéridos en ayunas > 500 mg/dl para prevenir una hipertrigliceridemia más grave y la pancreatitis (54).

**Control de la glucemia.** La DT2 se asocia a un aumento de 2 a 4 veces del riesgo de ECV, y las tasas de eventos están correlacionadas con el grado de hiperglucemia (1). Tras aplicar un ajuste respecto a otros factores de riesgo de ECV, un aumento del 1% en la HbA<sub>1c</sub> se asoció a un incremento del 21% en el riesgo de episodios de ECV incluido el IM (56). Sin embargo, la correlación entre la glucemia y la enfermedad microvascular es más intensa que con la enfermedad macrovascular, con un aumento del 37% en la retinopatía o la nefropatía por cada 1% de aumento de la HbA<sub>1c</sub> (57).

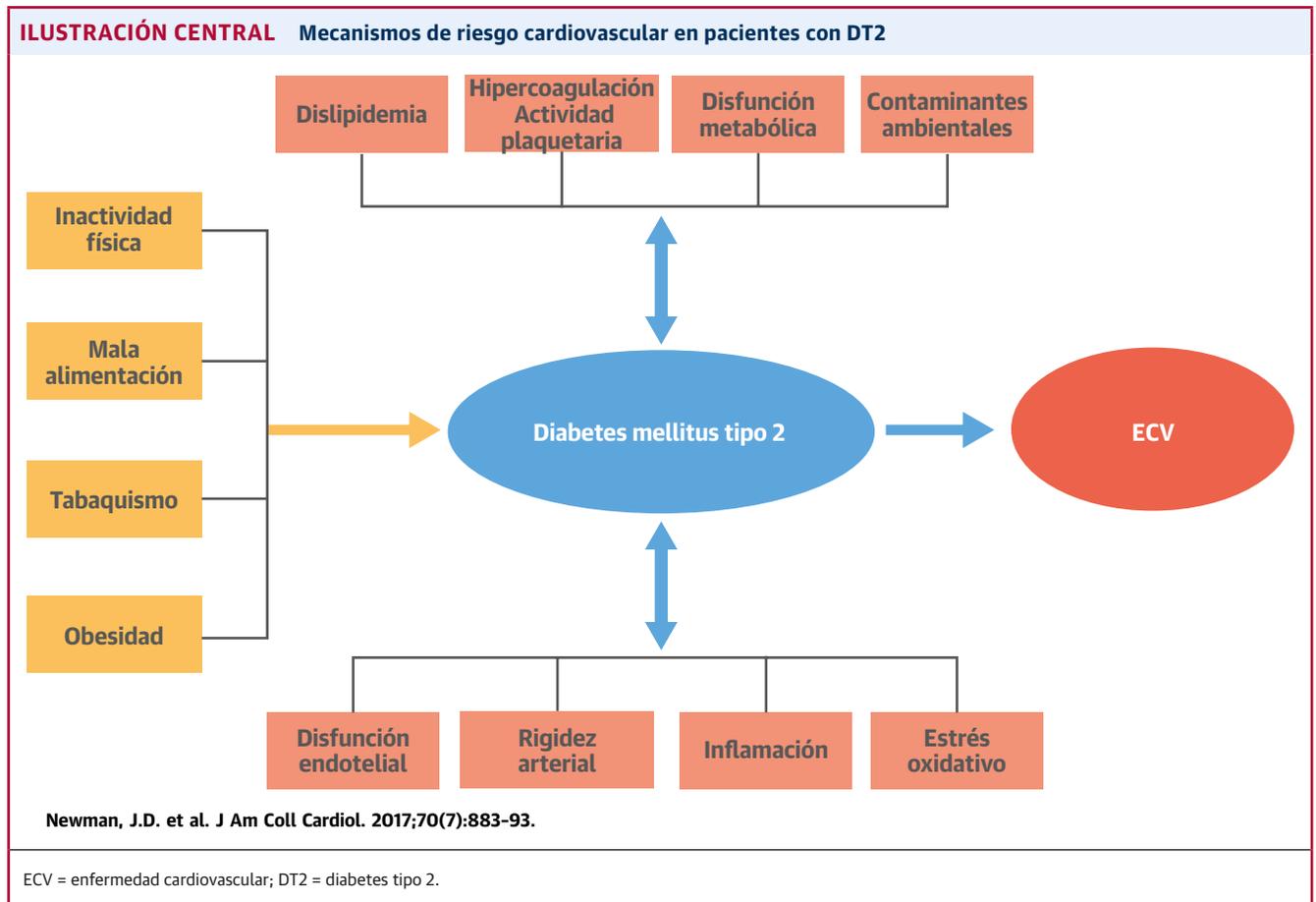
En ensayos controlados y aleatorizados anteriores de pacientes con DT1 y DT2 se demostró una reducción del 25% al 70% de la enfermedad microvascular junto con disminuciones no significativas de la enfermedad macrovascular (58,59), que requirió más de 10 años de seguimiento para alcanzar significación estadística en la reducción del riesgo de ECV (60). En tres ensayos controlados y aleatorizados importantes de la diabetes y la en-

fermedad macrovascular se ha estudiado a pacientes de mediana edad o ancianos (media de 60 a 68 años) con una DT2 establecida de 8 a 11 años de evolución y que tenían una ECV o bien múltiples factores de riesgo para ella (61–63). En estos estudios se comparó el control intensivo de la glucosa con una HbA<sub>1c</sub> de entre 6,4% y 6,9%, con un control de entre 7,0% y 8,4% en los grupos de control estándar de la glucosa. Ninguno de los 3 estudios pudo demostrar un efecto beneficioso en cuanto a los resultados macrovasculares con el empleo de un tratamiento intensivo en comparación con el control estándar de la glucemia (61–63). El ensayo ACCORD fue detenido de forma prematura debido a un aumento del 22% en la mortalidad por cualquier causa (HR: 1,22; IC del 95%: 1,01 a 1,46), que se debió predominantemente a la mortalidad CV (62). Las causas del aumento de la mortalidad asociado a un control intensivo de la glucosa en el ensayo ACCORD no son claras y se han analizado detalladamente en otras publicaciones (64,65).

Las recomendaciones actuales resaltan la necesidad de individualizar los objetivos de glucemia y sugieren que, para la mayor parte de los pacientes con DT2, una HbA<sub>1c</sub> de < 7% es un objetivo razonable para reducir el riesgo futuro de eventos de enfermedad microvascular (AHA/ACC, recomendación de clase IIb, nivel de evidencia: A; ADA, nivel de evidencia: B) (13,64). Puede ser apropiado un objetivo más estricto (por ejemplo, HbA<sub>1c</sub> < 6,5%) o menos estricto (HbA<sub>1c</sub> < 8% o ligeramente superior) según las características de los pacientes y sus antecedentes patológicos (13).

**Elección del fármaco hipoglucemiante para la reducción del riesgo CV.** Teniendo en cuenta la mejora de la prevención primaria de la enfermedad macrovascular en un subgrupo de pacientes (n = 342) del ensayo UKPDS, generalmente se considera que el tratamiento con metformina es el de primera línea para el control de la glucemia (66). Ensayos recientes han sugerido que otras estrategias farmacológicas pueden reducir también el riesgo vascular en los pacientes con diabetes. Concretamente, en estudios recientes se ha demostrado que el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT-2) empagliflozina y los análogos del péptido de tipo glucagón (GLP)-1 (liraglutida y semaglutida) reducen la mortalidad (67,68) y los episodios de ECV (67–69) en los pacientes con diabetes y una ECV preexistente o múltiples factores de riesgo de ECV. Serán necesarios nuevos estudios en poblaciones de prevención primaria para determinar si estos fármacos tienen unos efectos superiores o aditivos a los de reducción del riesgo de ECV descritos con el empleo de metformina.

**ÁREAS DE INCERTIDUMBRE. Inicio y objetivos de reducción de la PA.** Aunque la evidencia más sólida es la que respalda el inicio de una farmacoterapia cuando la



PA es > 140/90 mm Hg y el tratamiento para alcanzar un objetivo de < 140/90 mmHg en la mayor parte de los pacientes con diabetes (43), hay también otras evidencias que respaldan un inicio de la reducción de la PA en valores inferiores a una PAS de 140 mmHg y un tratamiento para alcanzar una PAS < 130 mm Hg (40,44). Podrían contemplarse objetivos de PA más agresivos en los pacientes diabéticos con antecedentes de enfermedad cerebrovascular o microvascular, como la retinopatía o la nefropatía (40). Un reciente metaanálisis ha sugerido que la reducción de los episodios CV mayores, el IM y el ictus en los pacientes con un riesgo CV elevado, incluida la diabetes, con un tratamiento temprano y una reducción intensiva de la PA puede tener unos efectos que compensen el aumento del riesgo de acontecimientos adversos del tratamiento intensivo (44). Serán necesarios nuevos estudios en poblaciones con un riesgo elevado de ictus, con o sin enfermedad microvascular, para validar estas observaciones y determinar si un objetivo de un valor más bajo de PA es beneficioso en esta subpoblación de pacientes con diabetes mellitus (1,70).

**DT1 frente a DT2.** El control del riesgo CV en los pacientes con DT1 se basa en gran parte en la base de evidencia existente respecto al riesgo CV en la DT2, a pesar del

mayor tiempo de evolución de la enfermedad en la DT1 que en la DT2 y las notables diferencias existentes en la fisiopatología subyacente (71). Tras la aparición de los resultados de ensayos clínicos clave en la DT1, como el DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) y su estudio de seguimiento observacional EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*), el control intensivo de la glucemia pasó a ser el tratamiento estándar (72,73). Sin embargo, la base de nuestro conocimiento de los factores de riesgo y de la enfermedad CV en la DT1 es previa a la generalización del control intensivo de la glucemia en la DT1. Existe un interés creciente por conocer mejor los efectos del control intensivo de la glucemia y el aumento de peso sobre los lípidos hemáticos en los pacientes con DT1, los tipos de anomalías lipídicas que se dan en la DT1, y el valor pronóstico de la albuminuria y la función renal y el control de la PA en la DT1 (71). Serán necesarios nuevos estudios para determinar si las estrategias de reducción del riesgo CV difieren entre los pacientes con DT1 y DT2.

**Reducción de los triglicéridos.** Las guías de tratamiento de los lípidos indican la eficacia de un tratamiento con estatinas para reducir las concentraciones de C-LDL y reducir los eventos CV en los pacientes con DT2 (54). Sin

embargo, no se ha demostrado todavía la eficacia del tratamiento de otras anomalías de las lipoproteínas. Los niveles bajos de HDL, asociados a menudo a unos triglicéridos elevados son el patrón más prevalente de dislipidemia en los pacientes con DT2 (13). Es frecuente que las lipoproteínas ricas en triglicéridos estén elevadas en los pacientes con DT2, y parecen tener un efecto aterógeno, por lo que podrían ser un objetivo secundario para el tratamiento hipolipemiente (1). Los fármacos más selectivos para la reducción de los triglicéridos son los fibratos. Los ensayos clínicos de fibratos realizados hasta la fecha no respaldan una reducción de los triglicéridos en presencia o ausencia de DT2 como medio para reducir el riesgo CV. Lamentablemente, el número de ensayos de este tipo es bajo y los existentes tienen limitaciones metodológicas que hacen que los resultados generales tengan un carácter generador de hipótesis (1). No se ha realizado todavía el ensayo clínico definitivo de la reducción de los triglicéridos en los pacientes con DT2 y triglicéridos elevados, con o sin un C-HDL bajo, como medida añadida a un tratamiento de base con estatinas. Aunque el tratamiento combinado con una estatina/fibrato no se recomienda de manera general, puede considerarse su empleo en los varones con triglicéridos elevados y un C-HDL bajo (1,13).

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La paciente comentada en el ejemplo clínico fue remitida a un nutricionista para un asesoramiento alimentario y la planificación de una reducción del peso, junto con un programa de entrenamiento físico combinado de resistencia y aerobio. La paciente se mostró dispuesta a tratar la PA limítrofe con una modificación del estilo de vida, que incluyó una dieta DASH. Dada la variabilidad de la excreción de albúmina urinaria (13), se le recomendó repetir la obtención de muestras de orina al cabo de

3 meses, y de persistir la elevación, iniciar un tratamiento con un IECA o un ARA II. Se le prescribió un tratamiento con estatina de intensidad moderada (atorvastatina 20 mg), y se indicó a la paciente que si la PA aumentaba o se confirmaba una albuminuria persistente se le prescribiría una estatina de alta intensidad. Dado que no había antecedentes de hemorragia GI, enfermedad ulcerosa péptica ni uso de medicaciones que elevaran el riesgo de hemorragia, se inició también un tratamiento con 81 mg de ácido acetilsalicílico al día. Se aconsejó a la paciente que aumentara la dosis de metformina, que iniciara otros tratamientos hipoglucemiantes, o ambas cosas, pero ella prefirió comentar estas opciones con su endocrinólogo. Podría considerarse el uso adicional de un inhibidor de SGLT-2 o un análogo de GLP-1, a pesar de que en ensayos recientes el efecto beneficioso se vio en pacientes con una ECV ya presente al inicio del estudio (67-69).

La reducción de riesgo CV tiene una importancia crucial en la asistencia de los pacientes con diabetes, con o sin una ECV conocida y factores de riesgo CV (**ilustración central**). Debe considerarse la posible conveniencia del uso de estatinas, ácido acetilsalicílico, tratamientos hipoglucemiantes y una reducción de la PA sobre una base de medidas intensivas de estilo de vida, incluidos el ejercicio, la nutrición y el control del peso, en todos los pacientes con DT2. Un uso uniforme de tratamientos médicos de resultados probados podría tener una influencia relevante en la morbilidad y mortalidad de los pacientes diabéticos a lo largo de toda su vida.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Jonathan D. Newman, Division of Cardiology and the Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Department of Medicine, New York University School of Medicine, TRB Room 853, 227 East 30th Street, New York, New York 10016. Correo electrónico: Jonathan.Newman@nyumc.org.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;132: 691-718.
2. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013; 368:1613-24.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Report Card. 2014. Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/library/diabetes-reportcard2014.pdf>. Accessed October 19, 2016.
4. Wang CCL, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Circulation* 2016;133:2459-502.
5. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
6. Manson JE, Shufelt CL, Robins JM. The potential for postrandomization confounding in randomized clinical trials. *JAMA* 2016;315:2273-4.
7. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
8. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
10. The Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group, Orchard TJ, Temprosa M, Barrett-Connor E, et al. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. *Diabet Med* 2013;30:46-55.
11. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:1228-37.
12. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2010;304:2253-62.

13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:S1-93.
14. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al., DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
15. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368: 1279-90.
16. Salas-Salvado J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:1-10.
17. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2015;5:e008222.
18. Sacks FM, Carey VJ, Anderson CAM, et al. Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: the OmniCarb randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2531-41.
19. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 2010;170: 1794-803.
20. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 Pt B:2985-3023.
21. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;309:1014-21.
22. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITIONEurope): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011; 378:156-67.
23. Rajpathak SN, Aggarwal V, Hu FB. Multifactorial intervention to reduce cardiovascular events in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010;10:16-23.
24. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
25. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
26. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
27. Kassoff A, Buzney SM, McMeel JW, Weiter JJ. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268:1292-300.
28. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339: b4531.
29. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2300-6.
30. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2878-86.
31. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
32. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
33. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
34. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
35. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004349.
36. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
37. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19:1241-8.
38. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
39. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
40. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
41. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i1717.
42. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172:1296-303.
43. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA* 2014;311:507.
44. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-43.
45. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005;26:1369-78.
46. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
47. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-10.
48. Soran H, Durrington PN. Susceptibility of LDL and its subfractions to glycation. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:254-61.
49. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388: 2532-61.
50. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29:1220-6.
51. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
52. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

53. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
54. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 Pt B:2889-934.
55. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
56. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
57. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
58. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
59. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
60. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
61. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
62. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59.
63. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
64. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. *Circulation* 2009;119:351-7.
65. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between a1c and all-cause mortality during a median 3. 4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33: 983-90.
66. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
67. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
68. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 311-22.
69. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 1834-44.
70. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets—SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med* 2015;373:2175-8.
71. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37: 2843-63.
72. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
73. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307-16.

---

**PALABRAS CLAVE** enfermedad cardiovascular, prevención primaria, diabetes tipo 2