

Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2.

Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) for the prevention and treatment of cardiovascular disease in Type 2 Diabetes Mellitus.

Antonio Ruiz-García¹, Ezequiel Arranz-Martínez², Ignacio Morón-Merchante³, Vicente Pascual-Fuster⁴, Juan J Tamarit⁵, Ferran Trias-Villagut⁶, Xavier Pintó-Sala⁶, Juan F Ascaso⁷, Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

1. Centro de Salud Universitario Pinto. Unidad de Lípidos y Prevención Cardiovascular. Universidad Europea de Madrid. Pinto, Madrid, España.
2. Centro de Salud San Blas. Parla, Madrid, España.
3. Centro de Salud Universitario Goya. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.
4. Centro de Salud Palleter. Universidad CEU-Cardenal Herrera. Castellón, España.
5. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia, España.
6. Hospital de Bellvitge. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.
7. Hospital Clínico – Universitat de València. INCLIVA Research Institute. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), ISCIII. Valencia, España.

Autor de correspondencia

Vicente Pascual-Fuster

e-mail: pascual_vic@gva.es

Abreviaturas	Significado
AACE/ACE	American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology
ACA	Calcioantagonistas
ACC/AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
ACV	Accidente cerebrovascular
ADA	American Diabetes Association
Anti-PCSK9	Anticuerpos monoclonales de la proproteína convertasa subtilisina-kesina tipo 9
Apo	Apolipoproteína
ARA II	Antagonistas del receptor de la angiotensina II
arGLP-1	Agonistas del receptor del GLP-1
AAS	Ácido acetil salicílico (Aspirina)
C-HDL	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
C-LDL	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
C-No-HDL	Colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad
C-VLDL	Colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad
CETP	Proteína de transferencia de ésteres de colesterol
CI	Cardiopatía isquémica
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DA	Dislipidemia aterogénica
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECV	Enfermedad cardiovascular
ERC	Enfermedad renal crónica
EUA	Excreción Urinaria de Albúmina
FDA	US Food and Drug Administration
FGe	Tasa de filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
HbA1c	Glicohemoglobina
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
HTG	Hipertrigliceridemia
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardíaca
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
iDPP-4	Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4
IECA	Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina
IM	Infarto de miocardio

iSGLT-2	Inhibidores de cotrasportador de sodio-glucosa tipo 2
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LH	Lipasa hepática
LOD	Lesión de órgano diana
LPL	Lipoprotein lipasa
LRT	Lipoproteínas ricas en triglicéridos
MACE	Eventos cardiovasculares adversos graves
MCV	Mortalidad cardiovascular
MET	Metformina
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
RCV	Riesgo cardiovascular
RR	Riesgo relativo
SU	Sulfonilureas
SCA	Síndrome coronario agudo
SEA	Sociedad Española de Arteriosclerosis
TAPD	Tratamiento antiagregante plaquetario doble
TG	Triglicéridos

Abstract

Se presenta un documento de consenso del grupo de trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), basado en los últimos estudios y cambios conceptuales aparecidos. En él se expone el riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las pautas de actuación para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular (ECV) asociada a la DM2.

Se consensua la importancia del control lipídico, basado en el objetivo de colesterol LDL y C-No-HDL cuando existe hipertrigliceridemia, y el de la presión arterial en la prevención y tratamiento de la ECV. Se revisan los nuevos fármacos hipoglucemiantes y sus efectos sobre la ECV, así como las pautas de tratamiento y control de la hiperglucemia. Así mismo, se considera el uso de las pautas antiagregantes. Se enfatiza la importancia de la actuación global y simultánea sobre todos los factores de riesgo para conseguir una importante reducción de eventos cardiovasculares.

Palabras clave:

Diabetes tipo 2. Enfermedad cardiovascular. Riesgo cardiovascular. Dislipidemia. Hipertensión arterial. Antiagregantes.

Abstract

A consensus document of the Diabetes working group of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) is presented, based on the latest studies and conceptual changes that have appeared. It presents the cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the action guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular disease (CVD) associated with T2DM.

The importance of lipid control, based on the objective of LDL-C and non-HDL-C when there is hypertriglyceridemia, and the blood pressure control in the prevention and treatment of CVD is evaluated. The new hypoglycemic drugs and their effects on CVD are reviewed, as well as the treatment and control guidelines of hyperglycemia. Likewise, the use of antiplatelet agents is considered. Emphasis is placed on the importance of global and simultaneous action on all risk factors to achieve a significant reduction in cardiovascular events.

Keywords

Type 2 diabetes. Cardiovascular disease. Cardiovascular risk. Dyslipidemia. Hypertension. Antiplatelet agents.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia a alto riesgo cardiovascular (RCV), pues los pacientes con DM2 triplican el riesgo de mortalidad cardiovascular (MCV) y duplican el de mortalidad total en comparación con la población no diabética de similar edad y sexo. La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la principal causa de morbimortalidad de los pacientes con DM2 (1). Las complicaciones macrovasculares están relacionadas principalmente con la enfermedad coronaria (75%), mientras que el 25% restante son manifestaciones de afectación vascular cerebral (isquemia cerebral transitoria o ictus) o de enfermedad arterial periférica (EAP).

La mayoría de los pacientes con DM2 presentan una dislipidemia mixta denominada dislipemia aterogénica (DA) que confiere a la DM un mayor riesgo cardiovascular (RCV).

La alta prevalencia de ECV en los pacientes con diabetes mellitus (DM) se correlaciona con la frecuente asociación con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos y, específicamente, con el grado de hiperglucemia. El aumento de 1% del valor de glicohemoglobina (HbA1c) se asocia a un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares de 18% (2).

Numerosos estudios han demostrado la eficacia del control glucémico para reducir las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) (3-5), pero su capacidad para reducir las complicaciones macrovasculares -cardiopatía isquémica (CI), enfermedad arterial periférica (EAP), ictus aterotrombótico (ACV)- no ha sido tan evidentes.

Recientes estudios han demostrado que los nuevos fármacos antidiabéticos presentan seguridad cardiovascular (CV) en pacientes con DM2 con RCV alto o con ECV (6-12), e incluso el tratamiento con algunos de ellos ha evidenciado una reducción de la mortalidad cardiovascular (MCV) frente a la intervención estándar (10-12). En pacientes con DM2 y ECV previa, el tratamiento con empagliflozina muestra beneficio CV de forma precoz a pesar de que existe una modesta reducción de la HbA1c, por lo que cabe pensar en otros mecanismos independientes del control glucémico como posible explicación de los resultados logrados (13).

La prevalencia elevada de ECV en la DM2 también se ha puesto de manifiesto en un seguimiento realizado en Atención Primaria, en el que el 21% de los pacientes presentaban complicaciones macrovasculares (14). En el estudio Steno, un abordaje multifactorial con un control intensivo de los FRCV fue capaz de reducir la morbimortalidad CV, beneficio que se mantuvo tras el cese de la intervención, con una mayor expectativa de vida (tras un seguimiento de más de 21 años) en el grupo de sujetos que recibió durante casi 8 años el tratamiento intensivo (15). Ello nos hace considerar la importancia del abordaje global del

RCV del paciente con DM que contemple junto a la implementación de las modificaciones del estilo de vida, el adecuado control glucémico, lipídico, y de presión arterial (PA); y corrobora el concepto de “memoria metabólica” o “efecto legado”, en el que una intervención precoz e intensiva, confiere beneficios a largo plazo.

El conocimiento exhaustivo de las terapias para el control de la DM2, así como de aquellos fármacos que han demostrado beneficio CV, redundará en una reducción del elevado RCV que tienen estos pacientes.

Para reducir el RCV y controlar la ECV en el paciente con DM2, se debe considerar un abordaje global de todos los FRCV que integre las intervenciones no farmacológicas que favorezcan cambios hacia un estilo de vida saludable con los tratamientos farmacológicos hipolipemiente, hipoglucemiante, y antihipertensivo adaptados al RCV del paciente (Figura 1).

INTERVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA.

La optimización del estilo de vida del paciente con DM2 está ampliamente considerada como una intervención esencial (16-20), no solo para mejorar el control de la DM, sino también de las comorbilidades asociadas como la dislipemia, la obesidad y la hipertensión arterial (HTA). Los cambios hacia un estilo de vida saludable deben incluir los siguientes aspectos:

- Cesación del tabaquismo.
- Gestión intensiva de pérdida de peso (>5%) para evitar el sobrepeso y la obesidad. Se recomiendan intervenciones en estilo de vida (asesoramiento nutricional, actividad física y el cambio de hábitos) con supervisión continua.
- Actividad física que combine ejercicios aeróbicos y de fuerza-resistencia de intensidad moderada o vigorosa durante al menos 150 minutos a la semana.
- Preferir la ingesta de carbohidratos de las verduras, frutas, cereales integrales, legumbres y productos lácteos sobre otras fuentes. Limitar especialmente los alimentos procesados que contienen grasas agregadas, azúcares o sodio.
- Recomendar el consumo de ácidos grasos poliinsaturados n-3, presentes en el pescado especialmente en el azul (sardina, salmón, atún, caballa, jurel, etc.).
- Una dieta tipo mediterráneo rica en ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva virgen y frutos secos) puede beneficiar el control glucémico y de los FRCV, y por lo tanto puede ser recomendada como una alternativa eficaz (21).
- Recomendar la ingesta de fibra en la dieta (>40 g/día o 20 g/1000 Kcal/día).

Se recomienda que en todas las consultas se insista en los mensajes a pacientes y familiares sobre el beneficio del autocuidado, junto con la promoción del ejercicio físico, la pérdida de peso en caso de sobrepeso u obesidad, y los hábitos alimentarios saludables.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON DIABETES.

Las guías consideran que el RCV del paciente con DM es alto o muy alto (16,17), e incluso se puede clasificar como RCV extremo (18) cuando coexiste ECV, debido a que existe un exceso de riesgo de mortalidad en los pacientes diabéticos tras un síndrome coronario agudo (SCA).

En el paciente con DM las lesiones arterioscleróticas son más difusas y distales, existiendo una mayor incidencia de placas rotas y trombóticas. La frecuencia de ECV en el paciente con DM es 2-5 veces superior al del paciente sin DM, 2-4 mayor la CI, 2-4 mayor los ACV, y 8-10 mayor la EAP.

El perfil lipídico que predomina en los pacientes con DM es conocido como dislipidemia aterogénica (DA) (22), fenotipo que se manifiesta frecuentemente en situaciones de insulinoresistencia (obesidad, prediabetes, DM, síndrome metabólico), en la hiperlipidemia familiar combinada, en el síndrome de ovario poliquístico y en la enfermedad renal crónica (ERC).

El metabolismo hepático alterado por la insulinoresistencia, combinado con un mayor eflujo de ácidos grasos libres, facilita la síntesis hepática de triglicéridos (TG), y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en TG (LRT). La lipasa hepática (LH) y la lipoprotein lipasa (LPL) periférica hidrolizan los TG de las LRT y remanentes de quilomicrones. La insulina es una agonista de la LPL, por lo que en situaciones de insulinoresistencia está reducido el catabolismo de las LRT y remanentes de quilomicrones, favoreciendo la hipertrigliceridemia (HTG). El exceso de LRT aumenta la expresión de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), aumentando la transferencia de TG desde las LRT a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y a las lipoproteínas de baja intensidad (LDL). Este metabolismo alterado favorece la formación de unas partículas HDL pequeñas (HDL₃) pobres en colesterol y en apolipoproteína (apo) A-I, y la formación de unas LDL pequeñas y densas especialmente aterogénicas.

La DA ha sido definida (23) como un desbalance entre el aumento de la concentración de las lipoproteínas proaterogénicas que contienen apo B enriquecidas en TG (LRT), y la disminución de la concentración de las lipoproteínas antiaterogénicas que contienen apo A-I

(HDL). La DA también se puede definir por la alteración de tres parámetros plasmáticos (triada lipídica):

- Hipertrigliceridemia (TG \geq 200 mg/dL [\geq 2,3 mmol/L]).
- Disminución de la concentración de las partículas HDL (\leq 40 mg/dL [\leq 1,0 mmol/L] en hombres; \leq 45 mg/dL [\leq 1,2 mmol/L] en mujeres).
- Aumento de la concentración de las partículas LDL pequeñas y densas con niveles de colesterol unido a LDL (C-LDL) normales o ligeramente aumentados.

La DA incluye también otras alteraciones del metabolismo lipídico:

- Aumento del número de partículas aterogénicas (VLDL, IDL, LDL).
- Aumento de la concentración de apo B y de los niveles plasmáticos del colesterol No-HDL (C-No-HDL = Colesterol total [CT] – [C-HDL]).
- Aumento de partículas remanentes de las LRT.
- Disminución de la concentración de apo A-I.
- Aumento de la lipoproteína (a).
- Aumento de la actividad enzimática de CETP.
- Aumento de la apo C-III (inhibidor de la LPL).
- Disminución de la actividad de la LPL y de la LH (disminución del catabolismo de las LRT).

La DA promueve que el RCV del paciente con DM sea especialmente elevado debido a las modificaciones estructurales y funcionales de las lipoproteínas. Las partículas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas por varias razones: menor afinidad por el receptor hepático de LDL, mayor vida media plasmática, mayor susceptibilidad a la agregación, glicación, oxidación, y fagocitosis subendotelial, y mayor permeabilidad endotelial. Las partículas HDL pequeñas y densas son pobres en apo A-I, tienen menor capacidad de captación de colesterol, y son menos funcionales para promover el transporte reverso del colesterol de los macrófagos hacia el hígado.

En el estudio ACCORD (24), el riesgo asociado de los pacientes diabéticos con DA era similar al de los pacientes con ECV previa. Un metaanálisis (25) realizado con pacientes diabéticos tratados con estatinas, mostró una mayor incidencia de eventos cardiovasculares con niveles de C-HDL \leq 35 mg/dL (\leq 0,9 mmol/L) que con C-HDL $>$ 43 mg/dL (\leq 1,1 mmol/L). En un subanálisis del estudio TNT (26) con pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico de C-LDL $<$ 70 mg/dL ($<$ 1,8 mmol/L), existía un 39% de aumento del riesgo de eventos cardiovasculares al comparar los que tenían el C-HDL $<$ 37 mg/dL ($<$ 0,9 mmol/L) frente a los que tenían un C-HDL $>$ 55 mg/dL ($>$ 1,4 mmol/L). Por todo ello, el RCV del paciente con DM se ha llegado a equiparar con el que padece el paciente coronario (27).

En los pacientes con DM2, la DA constituye un predictor independiente de RCV más potente que la HTG o los niveles bajos de C-HDL.

Para optimizar las intervenciones farmacológicas que precisan los pacientes con DM, hay que definir previamente el RCV que padecen. No se recomienda determinar el RCV de los pacientes con DM mediante tablas de RCV desarrolladas para la población general.

Para establecer el RCV de los pacientes con DM (tabla 1), se debe considerar la presencia de las siguientes comorbilidades, lesiones de órganos diana (LOD) y FRCV (16-18):

- **Enfermedad cardiovascular:** infarto de miocardio (IM) previo, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ACV, accidente isquémico transitorio, aneurisma de la aorta, EAP, placas arterioscleróticas.
- **Enfermedad renal crónica.**
- **Factores de riesgo cardiovascular:**
 - Tabaquismo.
 - Hipertensión arterial.
 - Hipercolesterolemia.
 - C-HDL \leq 40 mg/dL (\leq 0,9 mmol/L) en hombres.
 - C-HDL \leq 45 mg/dL (\leq 1,2 mmol/L) en mujeres.
 - ECV precoz en familiar de primer grado (varones < 55 años; mujeres < 65 años).

La categorización del RCV va a permitir fijar el objetivo terapéutico de C-LDL o C-No-HDL (tabla 2) del paciente con DM, y en consecuencia establecer la intensidad del tratamiento farmacológico hipolipemiante que precisa.

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DISLIPIDEMIA.

Tratamiento farmacológico con estatinas

La intervención con estatinas para reducir el C-LDL es más eficaz que la reducción de HbA1c para disminuir el riesgo relativo de enfermedad coronaria en los pacientes con DM2 (27). Hay suficiente evidencia científica disponible, tanto en ensayos clínicos (28-30) como en metaanálisis (31,32), que demuestra que el tratamiento con estatinas reduce significativamente la morbimortalidad por eventos cardiovasculares en pacientes con DM, por lo que la terapia farmacológica con estatinas no debe retrasarse, sino iniciarse simultáneamente con los cambios hacia un estilo de vida saludable.

Las guías (16,17) recomiendan utilizar estatinas a las máximas dosis toleradas y necesarias para alcanzar los objetivos terapéuticos adecuados al RCV del paciente (tabla 2), en general

para la consecución del objetivo primario de C-LDL, o para alcanzar el objetivo secundario de C-No-HDL en los pacientes con HTG o con DA (figura 2).

La fórmula de Friedewald ($C\text{-LDL} = CT - [TG/5] - [C\text{-HDL}] \text{ mg/dL}$) ($C\text{-LDL} = CT - [TG/2,17] - [C\text{-HDL}] \text{ mmol/L}$) es el método utilizado para determinar los niveles plasmáticos de C-LDL, asumiendo una razón CT/VLDL constante. Como los niveles de VLDL están alterados en situaciones de HTG o con DA, la fórmula ofrece niveles de C-LDL poco aproximados a partir de $TG > 200 \text{ mg/dL}$. En estos casos puede ser útil la cuantificación de apo B por métodos inmunturbidimétricos, aunque fijar como objetivo el C-No-HDL es más barato, sencillo y eficaz.

Existe una alta prevalencia (43,5%) de ERC en la población con DM2 (33). En estos pacientes es mejor utilizar aquellas estatinas con menor eliminación renal como atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina, y considerar la disminución de dosis de las demás estatinas según la tasa de filtrado glomerular estimado (FGe).

En los pacientes diabéticos polimedcados hay que considerar las posibles reacciones adversas por las interacciones farmacológicas más frecuentes producidas con atorvastatina, lovastatina y simvastatina y el citocromo P450 (3A4) (tabla 3).

Desde que en el estudio JUPITER (34) se detectó una mayor incidencia de diabetes en el grupo con rosuvastatina (35), varios metaanálisis (36-38) han puesto de manifiesto que el tratamiento de estatinas a largo plazo puede empeorar el metabolismo hidrocarbonado y aumenta el riesgo de nuevos casos de DM, por lo que se recomienda considerar su efecto diabetógeno (39). Sin embargo, no todas las estatinas tienen el mismo efecto diabetógeno. Así, los estudios con pravastatina muestran resultados contradictorios. Mientras que el estudio WOSCOPS (40) muestra disminución, el estudio LIPID (41) es neutral, y el estudio PROSPER (42) aumenta la incidencia de diabetes. Los estudios que comparan el efecto diabetógeno de las estatinas muestran que el aumento de la incidencia de nuevos casos de diabetes depende de la dosis utilizada (37) y de la potencia de la estatina (38).

En contra del posible efecto de clase, los estudios con pitavastatina (43-45) muestran mejoría en los niveles de HbA1c y disminución en la incidencia de DM, por lo que se ha recomendado su uso en pacientes con DM o con riesgo de desarrollar DM (46).

El aumento de riesgo de incidencia de DM no debe modificar la indicación de estatinas, al ser muy bajo comparado con el beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares, un nuevo caso de DM2 por cada 9 eventos cardiovasculares evitados (36).

Es importante considerar las principales características diferenciales de las estatinas con el fin de optimizar su prescripción (tabla 3) y valorar la intensidad terapéutica

hipocolesterolemiante conseguida con estatinas a diferentes dosis (17) (figura 3), para adecuarla al objetivo de control específico para cada categoría de riesgo.

Riesgo residual y tratamiento farmacológico combinado.

El riesgo residual se define como el riesgo de eventos cardiovasculares que persiste a pesar de la consecución de los objetivos para C-LDL, HbA1c y PA una vez tomadas las medidas terapéuticas convencionales (22). A pesar de alcanzar niveles óptimos de C-LDL con el tratamiento intensivo con estatinas (24,47), persiste un riesgo residual debido a la influencia de otros FRCV y a que los niveles alcanzados de C-No-HDL, apo B y el número de partículas de LDL sean subóptimos (48). Aunque las lipoproteínas LDL son las más aterogénicas, otras lipoproteínas con apo B y triglicéridos (LRT y sus remanentes) también lo son porque son retenidas en el tejido conectivo subendotelial y favorecen la formación de la placa de ateroma. Por ello, para optimizar el tratamiento farmacológico, es esencial considerar el impacto que tiene la DA sobre el riesgo residual del paciente con DM (49).

En pacientes diabéticos con intolerancia a estatinas o con DA, es necesario combinar las dosis máximas toleradas de estatinas con otros agentes hipolipemiantes (figura 2). Si no se alcanzan los objetivos de C-LDL, el fármaco de elección en el tratamiento combinado con estatinas es la ezetimiba (50), inhibidor de la absorción intestinal de colesterol que parece ser más eficaz en diabéticos que en no diabéticos (51). Según la guía KDIGO (52), el tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba también está indicado en pacientes con ERC, pues reduce la morbimortalidad CV (53). En la figura 3 aparece la reducción esperable de los niveles de C-LDL conseguida con diferentes estatinas y dosis, tanto en monoterapia como combinadas con ezetimiba (17).

Como alternativa si no hay HTG, se pueden utilizar fijadores de ácidos biliares (resinas de intercambio aniónico) (54) como la colestiramina y el colesevelam.

El fenofibrato actúa sobre los tres niveles de la triada lipídica. Disminuye la HTG al activar la enzima LPL favoreciendo la degradación de las LRT, disminuye la densidad de las partículas LDL, y mejora la producción de las partículas HDL al incrementar la síntesis de apo A-I. Es el fármaco de elección combinado con estatinas si no se alcanzan los objetivos de C-No-HDL. Está especialmente indicado para reducir el riesgo residual en pacientes diabéticos con DA (23, 55, 56), con HTG moderada (TG: 200-500 mg/dL [2,3-5,6 mmol/L]), HTG severa (TG: 500-1000 mg/dL [5,6-11,3 mmol/L]), o con riesgo de pancreatitis aguda (TG \geq 1000 mg/dL [\geq 11,3 mmol/L]). Dado que puede empeorar el FGe, está contraindicado en los estadios 4 y 5 de ERC, y se debe tener la precaución de no superar la dosis de 100 mg/día en pacientes con estadio 2 de ERC (FGe: 60-89 mL/min/1,73 m²), y de 50 mg/día en

estadio 3 de ERC (FGe: 30-59 mL/min/1,73 m²) (57). El gemfibrozilo está contraindicado en el tratamiento combinado con estatinas por incrementar el riesgo de miopatía (16,17).

Los ácidos grasos n-3 también estimulan la actividad de la LPL constituyendo una alternativa y complemento terapéutico en pacientes diabéticos en sujetos con hipertrigliceridemia grave e insuficiencia renal (58).

Los anticuerpos monoclonales de la proproteína convertasa subtilisina-kesina tipo 9 (anti-PCSK9) están indicados añadirlos al tratamiento combinado de ezetimiba y estatinas a dosis máximas toleradas en pacientes diabéticos con ECV ateromatosa o hipercolesterolemia familiar que no hayan alcanzado los objetivos de C-LDL (59,60).

En pacientes diabéticos con ERC no es preciso ajustar dosis de ezetimiba, resinas, ácidos grasos n-3 o anti-PCSK9.

El mecanismo de acción de los fármacos hipolipemiantes, efecto sobre el perfil lipídico y su influencia sobre el riesgo de ECV se muestra en la tabla 4.

En la figura 2 aparece un algoritmo de decisión referente al tratamiento hipolipemiante en el paciente con DM2.

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA.

El fármaco antidiabético ideal debería actuar sobre todas las alteraciones fisiopatológicas de la DM, ser bien tolerado, tener un efecto duradero, no provocar hipoglucemias, facilitar la pérdida de peso, mejorar el resto de los FRCV, y demostrar una disminución de la morbimortalidad CV y total a largo plazo, todo ello con un coste razonable.

El objetivo glucémico debe adaptarse a las características del paciente para evitar los riesgos inherentes a la situación de hipoglucemia.

Metformina (Biguanida)

La metformina (MET) se sigue considerando en la actualidad como el fármaco más seguro, eficaz y coste-efectivo para iniciar la terapia farmacológica por lo que se recomienda como primer escalón terapéutico de la DM2 (19,20). Además de su efecto beneficioso sobre control glucémico, mejora la disfunción endotelial, la hemostasia, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina, el perfil lipídico y la redistribución de la grasa.

Estudios observacionales de cohortes muestran que el tratamiento con MET en comparación con sulfonilureas (SU), se ha asociado con reducción de MCV y mortalidad total (61).

Un ensayo relativamente pequeño de 390 pacientes tratados con insulina, asignados al azar a MET o placebo y con seguimiento de 4,3 años, confirmó que la MET reducía los eventos macrovasculares, mejoraba el peso corporal y el control glucémico, y disminuía los requerimientos de insulina. Estos beneficios llevaron a los investigadores a concluir que el tratamiento con MET debería continuar después de la introducción de insulina en cualquier paciente con DM2, a menos que estuviera contraindicado (62).

En una revisión sistemática con pacientes con DM2 en la que se compara la MET y sulfonilureas (SU) con nuevas familias de antidiabéticos (63), se refuerza a la MET, en comparación con las SU, como fármaco en la primera línea de tratamiento, por su seguridad CV y efectos beneficiosos sobre la HbA1c, el peso y la MCV.

Un metaanálisis de 17 estudios observacionales (64) con pacientes diabéticos con deterioro moderado de la función renal, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o enfermedad hepática crónica, comparó regímenes médicos que incluían o no MET. El uso de MET se asoció con una reducción de la mortalidad total en los tres grupos de pacientes y con menos reingresos por insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con ERC o ICC.

La US Food and Drug Administration (FDA) (65) recomendó en 2016 una modificación de la ficha técnica de MET. En la actualidad, puede utilizarse en aquellos pacientes con un FGe ≥ 45 mL/min/1,73 m², no debe iniciarse con un FGe < 45 mL/min/1,73 m², se debe considerar la relación riesgo-beneficio de la continuación de la terapia con un FGe entre 45 y 30 mL/min/1,73 m² (ante un deterioro de la función renal procede una reducción de la dosis de MET o su retirada), y está contraindicada con FGe < 30 mL/min/1,73 m².

El uso continuado de MET en ancianos se asocia con deficiencia de vitamina B12, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de cianocobalamina.

Sulfonilureas

Las SU son fármacos secretagogos que actúan sobre un receptor asociado al canal de K_{ATP} estimulando la liberación de insulina. En la actualidad existe una discusión sobre los efectos cardiovasculares de las SU como tratamiento de segunda línea asociada a MET. En el metaanálisis de Varvaki Rados D et al. (66) la utilización de las SU de segunda o tercera generación no se asoció con mayor riesgo de MCV o de mortalidad total. Tampoco las SU de segunda y tercera generación se asociaron con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) o de ACV.

Por el contrario, una revisión sistemática de los estudios observacionales relacionados con las SU y la seguridad CV, concluye que el tratamiento con SU se asociaría con un aumento del riesgo de ECV y mortalidad total en la mayoría de los estudios que no tuvieran grandes sesgos relacionados con el diseño de los mismos (67).

El metaanálisis de Phung et al. (68), que incluyó 1.325.446 pacientes seguidos entre 0,46 y 10,4 años en 33 estudios observacionales, concluía que las SU comparadas con otros antidiabéticos incrementaban el riesgo relativo (RR) de mortalidad cardíaca coronaria, bien solas (RR: 1,27; [IC95%: 1,18-1,34]) o con MET (RR: 1,26 [IC95%: 1,17-1,35]). También aumentaban el riesgo de un objetivo compuesto (MCV, IAM, ictus, y hospitalización por ECV) bien solas (RR: 1,10; [IC95%: 1,04-1,16]) o con MET (RR: 1,18 [IC95%: 1,13-1,24]).

La revisión sistemática de Simpson SH et al. (69), muestra un comportamiento heterogéneo de las diferentes SU sobre el RCV. El RR de MCV para la gliclazida frente a la glibenclamida (comparador) fue de 0,60 (IC95%: 0,45-0,84); de 0,79 (IC95%: 0,57-1,11) para la glimepirida, de 1,01 (IC95%: 0,72-1,43) para la glipizida, de 1,11 (IC95%: 0,79-1,55) para la tolbutamida, y de 1,45 (IC95%: 0,88-2,44) para la clorpropamida, siendo la gliclazida la SU con menor riesgo de MCV y mortalidad total.

Así pues, es recomendable evitar el uso de glibenclamida y en el caso de requerir tratamiento con SU, utilizar preferentemente la gliclazida, glipizida o glimepirida, pues parecen más seguras. Se deberían evitar las SU en pacientes ancianos por las posibles secuelas derivadas de las hipoglucemias clínicas o subclínicas. Estudios pendientes de finalizar como el CAROLINA (70), quizás puedan aclarar más estos conceptos.

En relación a la utilización de las SU en la ERC, la gliclazida se puede utilizar en estadio 3a (FGe: 45-59 mL/min/1,73 m²), y la glipizida ajustando dosis. La glimepirida se puede utilizar ajustando la dosis, solo si FGe > 60 mL/min/1,73 m². La glibenclamida no se debe utilizar en ERC.

Meglitinidas (Glinidas)

Son secretagogos de acción corta que actúan sobre un receptor diferente al de las SU. En España la nateglinida sólo está autorizada en asociación. Repaglinida y nateglinida no determinan beneficios sobre los FRCV clásicos. En un estudio en 740 pacientes ancianos con DM2 hospitalizados por CI y tratados con repaglinida, no encontró mayor MCV en comparación con glibenclamida o gliclazida, en un seguimiento de 30 días (71).

La repaglinida se puede utilizar en cualquier estadio de ERC. La nateglinida se puede emplear ajustando dosis en pacientes con ERC estadio 3. Las glinidas no se pueden usar en insuficiencia hepática ni asociar a gemfibrozilo.

Tiazolidindionas (Glitazonas)

La pioglitazona, única molécula comercializada en España de esta familia, activa los receptores nucleares PPAR γ mejorando la sensibilidad a la insulina. Aumenta la reabsorción renal de agua y sodio por lo que puede empeorar la IC, especialmente en individuos con

disfunción diastólica (72). Otros efectos secundarios derivados de la utilización de glitazonas son: edemas periféricos, ganancia de peso, anemia dilucional, y riesgo de fracturas (sobre todo en mujeres).

En el estudio PROACTIVE, la pioglitazona se asoció con un aumento de la incidencia de IC severa, sin aumento de la mortalidad total. En un subestudio del PROACTIVE se encontró que la pioglitazona redujo la incidencia de IAM subsecuente en un 16% y en un 47% la recurrencia de ACV (73).

El estudio PERISCOPE en DM2 se asoció con reducción del volumen de la placa de ateroma (74). Otros trabajos han evidenciado un efecto beneficioso sobre el grosor de la íntima-media carotídea asociado con disminución de C-LDL, aumento de C-HDL o con mejoría de la sensibilidad a la insulina (75).

Inhibidores de alfa-glucosidasas

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbosa y miglitol) limitan la acción de las enzimas que permiten la obtención de glucosa a partir de los carbohidratos del tubo digestivo (almidón, dextrina y disacáridos), demorando su absorción y reduciendo la glucemia postprandial. Tienen una baja eficacia en disminución de la HbA1c y elevada frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia, diarrea) en monoterapia y especialmente, si se emplean junto con metformina (19,20). La acarbosa esta contraindicada en insuficiencia hepática grave. El miglitol está contraindicado en ERC.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) (Gliptinas)

Los iDPP-4 impiden la acción de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) que inactiva el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) aumentando la vida media de las incretinas, favoreciendo la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón de forma dependiente de la glucemia. Constituyen un grupo de antidiabéticos seguro desde un punto de vista CV, aunque según los resultados de los estudios realizados a instancias de la FDA a partir del 2008 no demuestran beneficio en la reducción de la morbimortalidad CV. Son fármacos que no inducen incremento de peso y presentan muy baja probabilidad de producir hipoglucemias.

Existen tres grandes estudios prospectivos, randomizados, diseñados para evaluar el impacto de drogas de esta clase sobre la ECV. El estudio SAVOR TIMI-53 con saxagliptina, corroboró la seguridad CV de este fármaco, pero tuvo como hallazgo inesperado una mayor incidencia (27%) de hospitalización por IC hecho que no se asoció con aumento de mortalidad (8). En el estudio EXAMINE con alogliptina, se observó que en 85 pacientes (3,1%) que recibieron alogliptina se produjo hospitalización por IC, en comparación con los 79 (2,9%) incluidos en el grupo placebo (HR 1,07; [IC95%: 0,79-1,46]). No obstante, el

tratamiento con alogliptina no tuvo efecto sobre los eventos compuestos de MCV y hospitalización por IC en el análisis post hoc (HR 1,00; [IC95%: 0,82-1,21]) (6). Mientras que el estudio TECOS realizado con sitagliptina, mostró seguridad CV y no se observaron diferencias entre los dos grupos (sitagliptina *versus* placebo) en el riesgo de hospitalización por IC (7).

Se han publicado dos revisiones sistemáticas que estudiaron el riesgo de los iDDP-4 de hospitalización por IC y de producir eventos cardiovasculares, sin observar aumento de ambas variables (76-78).

La seguridad cardiovascular de vildagliptina valorada en un meta-análisis (> 17.000 pacientes) y un estudio en práctica clínica real muestra que vildagliptina no se asocia a un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares, incluido el riesgo de IC en relación a los comparadores (79, 80).

Están pendientes de finalizar los estudios CAROLINA (70) y CARMELINA (81) que valorarán la seguridad CV de linagliptina frente a SU y frente a placebo respectivamente.

Todos los iDPP-4 requieren ajuste de dosis en ERC, salvo linagliptina.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) (Gliflozinas)

Los iSGLT-2 impiden la reabsorción de sodio y glucosa en el tubo contorneado proximal favoreciendo la glucosuria. En un estudio observacional realizado en pacientes con DM2, la utilización de iSGLT-2 se asoció con una reducción en la hospitalización por IC, en la MCV, y en la mortalidad total (82). Los ensayos clínicos con iSGLT-2 han demostrado (12, 83) una disminución del riesgo de hospitalización por IC y del riesgo del objetivo combinado de eventos cardiovasculares principales (MACE) compuesto por MCV, IAM no fatal y ACV no fatal.

Al margen de su efecto sobre el perfil glucémico, los beneficios cardiovasculares de este grupo farmacológico, pueden atribuirse a la pérdida de peso y disminución de la PA como consecuencia del aumento de la diuresis y glucosuria, y a la reducción de la albuminuria (84). Como efecto adverso, presentan una mayor incidencia de infecciones genito-urinarias.

El estudio EMPAREG (12) realizado con empagliflozina *versus* placebo en pacientes diabéticos con ECV previa, mostró una reducción del 14% del riesgo de MACE, del 38% de la MCV, del 32% de la mortalidad total, y del 35% de hospitalización por IC, aunque no hubo diferencias significativas en la reducción del riesgo de IAM y ACV no fatales. También hubo una reducción del 39% en el riesgo de nueva nefropatía o empeoramiento de nefropatía previa. Su acción beneficiosa más allá de la atribuible a la mejora del control glucémico, se

mostró de forma precoz (a partir de los 3 meses). Ello hace que la empagliflozina se pueda considerar para reducir el RCV en pacientes diabéticos con ECV previa (19).

En el estudio CANVAS (83) se evaluaron los efectos cardiovasculares de la canagliflozina *versus* placebo en pacientes mayoritariamente (65%) con DM2 y ECV previa. También demostró una reducción del 14% en el objetivo primario de MACE en el grupo de canagliflozina y del 33% en el riesgo de hospitalización por IC. Sin embargo, no hubo diferencias significativas al analizar por separado los objetivos individuales de los MACE (MCV, IAM no fatal y ACV no fatal). Los resultados renales mostraron una reducción del 27% del riesgo en la progresión de la albuminuria, y del 40% de un objetivo compuesto formado por reducción sostenida del FGe, necesidad de trasplante renal y de muerte por causa renal. En cuanto a los acontecimientos adversos, el grupo canagliflozina mostró un mayor riesgo de fracturas (HR: 1,23 [IC95%: 0,99-1,52]) y amputaciones (HR: 1,97 [IC95%: 1,41-2,75]).

A la espera de los resultados sobre seguridad CV de la dapagliflozina con el estudio DECLARE TIMI 58, un estudio de Toulis et al, realizado en Atención Primaria en el Reino Unido con el seguimiento de 22.124 pacientes con DM2 (4.444 de ellos en tratamiento con dapagliflozina), concluyó que el grupo de pacientes que recibió este fármaco tuvo un menor riesgo de mortalidad total (85).

En el estudio CVD-REAL (82), los iSGLT-2 evaluados fueron fundamentalmente canagliflozina (52,7%) y dapagliflozina (41,8%). En una población de 309.046 pacientes con DM2, en la que solo el 13% presentaba antecedentes de ECV, el tratamiento con iSGLT-2 *versus* otros antidiabéticos no insulínicos, mostró reducciones del 39% en hospitalización por IC, y del 51% en la mortalidad total.

Agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1)

Los arGLP-1 son péptidos análogos al GLP-1 obtenidos por tecnología de ADN recombinante. Su administración es subcutánea y su vida media es más larga que los GLP-1 por ser más resistentes a la acción de la DPP-4. Los arGLP-1 suprimen la secreción de glucagón posprandial, enlentecen el vaciado gástrico y estimulan la sensación de saciedad. También tienen efectos pleiotrópicos sobre el sistema CV, reducen la PA y el peso en pacientes con sobrepeso u obesidad y no provocan hipoglucemias. Se ha postulado que los arGLP-1 estimularían directamente los receptores GLP-1 de los vasos de miocardio, aunque la tendencia a aumentar la frecuencia cardíaca podría aumentar el RCV.

Los arGLP-1 se clasifican por la duración de su acción en arGLP-1 de acción larga (albiglutida, dulaglutida, exenatida semanal, liraglutida, semaglutida y taspoglutida), y de acción corta (exenatida dos veces al día, y el lixisenatida).

Existen estudios de seguridad CV con lixisenatida, liraglutida y semaglutida. El estudio ELIXA (9) es un ensayo clínico realizado con lixisenatida *versus* placebo en pacientes con DM2 con antecedentes de SCA. El objetivo primario fue evaluar los efectos sobre la morbimortalidad, con un objetivo compuesto con MCV, IAM no fatal, ACV no fatal, y hospitalización por angina inestable. Demostró su no inferioridad, sin aumentar el riesgo de eventos secundarios adversos: hipoglucemias, número de pancreatitis ni cáncer pancreático.

En el estudio LEADER (10), la liraglutida no solo demostró su no inferioridad, sino que además mostró una reducción del 13% en ECV y un 22% en la MCV. También se produjeron reducciones estadísticamente no significativas en la incidencia de IAM e ictus no fatales.

En el estudio SUSTAIN (11) el tratamiento con semaglutida, arGLP-1 no comercializado en España, redujo el objetivo primario un 26%, fundamentalmente por disminución del ACV un 39% y un 26% del IAM, aunque la MCV apenas se modificó. Sin embargo, se evidenció un claro empeoramiento de las complicaciones en la retinopatía diabética y no se puede descartar que se debiera a un efecto directo del fármaco.

Existe un metaanálisis (86) que comparando los diferentes arGLP-1 (albiglutida, dulaglutida, exenatida semanal, liraglutida, taspoglutida, exenatida dos veces al día, y lixisenatida frente a placebo), concluyó que todos los arGLP-1 disminuían el peso corporal y mejoraban el control glucémico y metabólico, aunque incrementando el riesgo de efectos adversos gastrointestinales frente a placebo. Exenatida semanal es el que tuvo menor riesgo de presentar vómitos. No hubo diferencias en el riesgo de hipoglucemia entre los tres agentes. No se encontraron diferencias entre los arGLP-1 de acción corta entre sí, y los de acción larga entre sí. Dulaglutida, liraglutida o exenatida semanal fueron superiores a exenatida dos veces al día y a lixisenatida en la reducción de la HbA1c y la glucemia basal.

Insulina

Se puede considerar iniciar la terapia con insulina (con o sin otros hipoglucemiantes) en pacientes recientemente diagnosticados de DM2 sintomáticos o con HbA1c $\geq 10\%$ (19,20).

En los pacientes con DM2 que no logran los objetivos de HbA1c no se debe demorar la intensificación de la farmacoterapia incluida la insulina.

El estudio ORIGIN valoró la tasa de eventos macro y microvasculares con la administración de insulina glargina *versus* tratamiento estándar. No hubo diferencias entre los grupos de comparación en cuanto a MACE, mortalidad CV o eventos microvasculares (87).

La insulina se puede utilizar en cualquier estadio de ERC.

Objetivos de control de HbA1c

Para establecer el objetivo de HbA1c en los pacientes con DM2 (figura 4) hay que evaluar de forma conjunta la edad del paciente, las comorbilidades y el riesgo de hipoglucemia (18-20).

La AACE/ACE (18) apoya un objetivo primario de HbA1c de $\leq 6,5\%$ para la mayoría de los pacientes con DM2, y un objetivo entre 6,5% y 8% en pacientes con importantes comorbilidades, esperanza de vida limitada o riesgo de hipoglucemia, o si el objetivo primario no puede lograrse sin resultados adversos. Estas mismas situaciones las define la ADA con HbA1c de $<7\%$ y $<8\%$ respectivamente (19). Según la ADA, se podría sugerir objetivos de HbA1c $< 6,5\%$ en pacientes con DM de corta duración, DM2 tratada solo con estilo de vida o MET, larga esperanza de vida o sin ECV. Para evitar el riesgo de hipoglucemias, se debe tener mayor prudencia al establecer objetivos estrictos ante pacientes con DM de larga evolución, presencia de antecedentes de ECV, poca capacidad de autocuidado o limitado apoyo familiar.

La intervención farmacológica para el control del metabolismo glucídico en el diabético sitúa a la MET en el primer nivel. Si el objetivo de control de HbA1c está lejano o no se consigue en 3 meses habría que añadir otro fármaco adecuado a las comorbilidades del paciente y siempre considerando la importancia de las modificaciones del estilo de vida. En la tabla 5 se indica el tratamiento farmacológico hipoglucemiante en los pacientes con DM2 en situaciones especiales, y en la figura 5 se muestra un algoritmo de los objetivos y la decisión del tratamiento.

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La HTA es una comorbilidad frecuentemente asociada a la DM2. La prevalencia de HTA en España es mayor entre los pacientes diabéticos que entre los no diabéticos. En el estudio Di@bet.es, la prevalencia de pacientes en tratamiento farmacológico antihipertensivo o con PAS/PAD $>140/90$ mmHg es del 83,3 % en pacientes diabéticos, 77% en los sujetos prediabéticos, y 34,3% en los no diabéticos (88).

Existe una relación conocida entre la HTA y el aumento de la MCV, de ACV, CI, fibrilación auricular e IC entre otras patologías (89-91). Además, existe una estrecha relación entre la HTA y la aparición de albuminuria, pues su presencia se asocia a mayor prevalencia de HTA en los pacientes diabéticos (92).

El control de la cifras de PA en el paciente con DM2 ha demostrado ser una herramienta fundamental para el descenso de la morbimortalidad CV (93). Por tanto, es necesario

realizar un correcto y precoz diagnóstico de HTA, y tratar adecuadamente según la evaluación previa del daño orgánico asociado a la HTA.

Diagnóstico de HTA en el paciente diabético

Se debe medir la PA en todas las visitas que el paciente diabético realice a la consulta médica o de enfermería (19,20,94). La medida de la PA debe realizarse con corrección, especialmente en el momento del diagnóstico o para la toma de decisiones terapéuticas. Para evitar errores, el paciente debe guardar reposo, no haber fumado, permanecer con el brazo y los pies apoyados, y tener la vejiga vacía. Deben realizarse tres tomas separadas y utilizar la media aritmética como valor de PA.

En caso de utilización de aparatos de medida semiautomáticos deben utilizarse preferiblemente los de manguito braquial, y sólo los validados por alguno de los protocolos habituales (95). Hay que recordar que estos dispositivos no son eficaces en caso de presencia de arritmias y especialmente fibrilación auricular, por lo que en estas situaciones se recomienda la toma simultánea del pulso arterial.

En la evaluación diagnóstica de la HTA en el paciente con DM2, se deben tener en cuenta dos consideraciones de particular importancia: la hipotensión ortostática y el ritmo circadiano de la PA. La hipotensión ortostática, producida por la disfunción del sistema nervioso autónomo y descontrol de los mecanismos de regulación de la PA, es muy frecuente en el paciente diabético, especialmente en los ancianos (96). Por ello, se recomienda la correcta toma de PA en sedestación, y después de estar tres minutos en bipedestación. Una diferencia mayor de 20 mmHg en la PAS o de 10 mmHg en la PAD serían diagnósticas de hipotensión ortostática, lo que podría condicionar la elección del fármaco hipotensor.

En segundo lugar, el ritmo circadiano de la PA tiene relación con el RCV tanto en la población general como en los diabéticos (97). El restablecimiento de un patrón circadiano con descenso nocturno de la PA en el paciente diabético, parece asociarse a un beneficio en la reducción del daño orgánico asociado. Por ello, se recomienda la realización de una Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial de 24 horas (MAPA) en todos los pacientes con una PA >140/90 mmHg en el momento del diagnóstico de DM, y con una periodicidad anual en todos los pacientes en tratamiento farmacológico antihipertensivo (98).

Los criterios diagnósticos de HTA se indican en la tabla 6.

Beneficios y objetivos del tratamiento antihipertensivo en DM2

El beneficio del tratamiento antihipertensivo se obtiene fundamentalmente por el control de la cifras de PA. Es esencial que tanto el médico como el paciente se impliquen y colaboren en la consecución de las cifras objetivo de PA.

Los principales estudios de intervención con fármacos antihipertensivos en pacientes con DM2 de alto riesgo por padecer ECV u otros FRCV, han sido ACCORD BP (99) y ADVANCE BP (100). En el estudio ACCORD BP, el grupo de tratamiento intensivo (media: 3,4 fármacos) redujo la PA hasta 119,3/64,4 mmHg *versus* 133,5/70,5 mmHg con la terapia estándar (media: 2,1 fármacos). Aunque no hubo diferencias en el objetivo primario compuesto de MACE, sí hubo una reducción del 41% en la tasa anual de ictus, acompañándose sin embargo de un incremento de los efectos secundarios (hipotensión, elevación de creatinina sérica y alteraciones hidroelectrolíticas). En el estudio ADVANCE BP, se comparó frente a placebo una combinación fija de perindopril e indapamida. El grupo de tratamiento redujo la PA hasta 136/73 mmHg (5,6 y 2,2 mmHg de PAS/PAD más que el grupo placebo), reduciendo un 9% el objetivo primario compuesto de riesgo de MACE, eventos microvasculares y renales. Los riesgos de mortalidad CV y total también se redujeron un 18% y 14% respectivamente. El seguimiento a 6 años confirmó la persistencia del efecto beneficioso (101).

Los metaanálisis de estudios clínicos que incluyeron pacientes diabéticos, han demostrado beneficio del tratamiento farmacológico antihipertensivo en aquellos pacientes que presentaban una PAS inicial > 140 mmHg (93,102). Por debajo de esas cifras al inicio del tratamiento, persiste la reducción de ictus, pero no del resto de eventos CV. Este beneficio se obtiene mayoritariamente en los pacientes que alcanzan PAS <140 mmHg. No existen ensayos clínicos que muestren que el beneficio en pacientes hipertensos con DM2 sea mejor con el tratamiento con objetivo de PAS <140 mmHg *versus* otros objetivos inferiores de PA. Sin embargo, una revisión sistemáticas mostró que el objetivo de 133/76 mmHg proporcionó un beneficio significativo en comparación con el de 140/81 mmHg para MACE, IAM, ictus y albuminuria, pero sin beneficio en mortalidad CV o global, IC o progresión a ERC terminal (103).

Existen estudios que sugieren que reducir la PAS a cifras cercanas a 120 mmHg podría asociarse a beneficio adicional pero sin valorar los posibles perjuicios asociados al tratamiento. Un ejemplo de ello es el reciente estudio SPRINT (104), que valoró el efecto de unas cifras de control más bajas, pero no incluyó a pacientes diabéticos.

Siguiendo las recomendaciones de la mayoría de las guías de práctica clínica (16,19, 20,105), la mayoría de los pacientes con DM deben ser tratados para conseguir los objetivos de PAS <140 mmHg y la PAD <90 mmHg. La guía de HTA 2017 de la ACC/AHA (106)

sugiere otros objetivos de control más estrictos (PAS entre 125-130 mmHg y PAD entre 80-90 mmHg) para los pacientes hipertensos con DM.

En aquellos pacientes con DM y nefropatía incipiente demostrada por una EUA entre 30-300 mg/g, o con FGe entre 30-60 mL/min/1,73 m², o para la prevención secundaria tras un ACV previo, puede considerarse un objetivo de PA <130/80 mmHg siempre que se considere seguro el uso de combinaciones farmacológicas que suelen ser necesarias para alcanzar estos objetivos.

En pacientes con EUA >300 mg/g, o con FGe <30 mL/min 1,73 m², o creatinina >1,5 mg/dL puede valorarse un objetivo de PA <120/80 mmHg con los mismos criterios de seguridad, y en colaboración con el nefrólogo que esté siguiendo al paciente.

En la tabla 7 se indican los objetivos de PA en el paciente diabético, y en la figura 6 aparece un algoritmo de manejo de la HTA en pacientes con DM2.

Utilización de fármacos antihipertensivos en el paciente diabético

Los cuatro grupos farmacológicos que han demostrado ser eficaces para reducir eventos CV en pacientes con DM son los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), los calcioantagonistas (ACA) dihidropiridínicos, y los diuréticos tiazídicos. Cualquiera de ellos pueden utilizarse en monoterapia como primera opción en el paciente diabético hipertenso sin nefropatía y PA <160/100 mmHg.

La elección del fármaco antihipertensivo se justifica atendiendo a la cifra inicial de PA y al patrón circadiano de la PA (MAPA), valorando su capacidad para reducir la progresión de la nefropatía cuando está presente, o para prevenir eventos CV o mortalidad CV.

IECA / ARA II

En el paciente con EUA 30-300 mg/g o nefropatía diabética, los IECA y los ARA II han demostrado disminuir su progresión (107-110), por lo que son de primera elección en monoterapia. Están especialmente indicados en pacientes con IC. Son neutros en el metabolismo lipídico, y podrían incrementar la respuesta a insulina y enlentecer la progresión de la retinopatía. El efecto secundario más frecuente de los IECA es la tos. Se deben monitorizar la función renal (puede reducirse inicialmente) y el potasio sérico que tiende a elevarse, especialmente con FGe <45 mL/min/1,73 m².

La consecución de los objetivos de PA, sobre todo en pacientes con PA >160/100 mmHg, va a requerir en muchas ocasiones la combinación de fármacos (105), siendo uno de ellos IECA o ARA II.

Diuréticos tiazídicos

Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar el efecto hipotensor de los IECA. Esta asociación limita los efectos secundarios de los diuréticos como la hipokalemia, hiperuricemia e hipertrigliceridemia. Sin embargo los diuréticos tiazídicos pueden elevar la glucemia. Aún así, el estudio ADVANCE demostró beneficio CV persistente con la asociación de perindopril e indapamida (100, 101). Las dosis bajas de diuréticos tiazídicos (12,5 mg de hidroclorotiazida o 25 mg de clortalidona) no suelen acompañarse de efectos secundarios significativos. Es preferible la asociación con diuréticos de asa de larga duración como torasemida o furosemida si el FGe es <30 mL/min/1,73 m².

Calcioantagonistas (ACA)

El estudio ACCOMPLISH comparó la asociación de benazepril con amlodipino o con hidroclorotiazida en 6.946 pacientes diabéticos, demostrando un mayor beneficio CV con la primera combinación (111). Los ACA, tanto amlodipino como los no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo), son eficaces en monoterapia y carecen de efectos adversos en el metabolismo lipídico y de los carbohidratos. Sin embargo podrían aumentar el riesgo de IC en monoterapia, en comparación con los diuréticos.

Tratamiento combinado

Basado en los resultados observados en el subgrupo de pacientes diabéticos del estudio ONTARGET (112) y el estudio ALTITUDE (113), no se recomienda la asociación de IECA con ARA II o aliskiren, debido a la falta de beneficio adicional y al incremento de efectos adversos asociados (hiperkalemia, hipotensión y fracaso renal agudo).

En los pacientes con PA ≥160/100 mmHg confirmada en consulta, se debe valorar el tratamiento combinado con dos fármacos. En pacientes que necesiten más de un fármaco, y en presencia de un patrón circadiano sin descenso nocturno de la PA (descenso inferior al 10% en el promedio de la PA nocturna respecto a la diurna), se recomienda la administración de uno de los fármacos por la noche, ya que un mejor control de la PA nocturna se asoció a menor riesgo de MACE (98,114). Teniendo en cuenta que la administración de las combinaciones de fármacos en un solo comprimido facilita la adherencia al tratamiento, el médico debe valorar estas dos cuestiones al decidir el esquema terapéutico complejo de estos pacientes.

En los pacientes que no se controlen con la asociación de un IECA o ARA II con un diurético o con un ACA, debe utilizarse la combinación de los tres tipos de fármacos.

La HTA resistente se define como la ausencia de control de la PA pese al cumplimiento de medidas no farmacológicas, y la utilización de un diurético y otros dos fármacos a dosis máximas recomendadas. Antes de diagnosticar HTA resistente se debe descartar previamente: causas de HTA secundaria, pseudoresistencia por falta de cumplimentación, HTA enmascarada y reacción de alerta (94).

En pacientes con HTA resistente, la recomendación es añadir antagonistas de los receptores de mineralcorticoides o de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) pues disminuyen la albuminuria y tienen efecto beneficioso en la IC (115). Se debe vigilar los niveles de potasio debido al alto riesgo de hiperkalemia grave, especialmente en asociación con IECA o ARA II o con FGe <45 mL/min/1,73 m².

Los betabloqueantes no son fármacos antihipertensivos de elección en diabéticos, pero no están contraindicados. Hay que tener precaución por el enmascaramiento del control metabólico y los síntomas de hiperglucemia, y por el riesgo de empeoramiento de la EAP. El carvedilol, un bloqueante alfa y beta, es el fármaco de elección dentro de este grupo (116).

Los alfabloqueantes, sobre todo doxazosina, pueden considerarse en pacientes varones con sintomatología prostática. Sin embargo no están indicados en IC, y tienen riesgo de hipotensión ortostática, algo frecuente en diabéticos (117).

MANEJO DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA.

Prevención primaria

Existen pocas evidencias sobre la necesidad de antiagregación con AAS en pacientes diabéticos sin ECV. La antiagregación con AAS (75-160 mg/día) puede considerarse en pacientes con DM2 mayores de 50 años con RCV muy alto, si no tienen aumentado el riesgo de sangrado y si tienen al menos un FRCV adicional: antecedentes familiares de ECV prematura, HTA, dislipidemia, tabaquismo o ERC / albuminuria (evidencia C) (19,20).

En pacientes con DM2 menores de 50 años, con RCV muy alto y uno o más FRCV o en mayores de 50 años con RCV muy alto sin FRCV, se puede considerar la terapia con AAS según juicio clínico (evidencia E).

No se recomienda el uso de AAS para la prevención de la ECV aterosclerótica en adultos con DM2 y RCV moderado, menores de 50 años sin otros FRCV. En ellos, es probable que los posibles efectos adversos hemorrágicos puedan superar a los posibles beneficios (evidencia C) (19,20).

Prevención secundaria

Después de un SCA, está indicado el tratamiento antiagregante mantenido a largo plazo con dosis bajas de aspirina (AAS) (75-160 mg). Se recomienda el uso de AAS a todo paciente con DM2 en prevención secundaria (evidencia A) (19,20).

Los pacientes con verdadera intolerancia al AAS pueden recibir monoterapia de clopidogrel (75 mg/día) para la prevención secundaria a largo plazo (evidencia B) (19).

Los inhibidores del receptor P2Y₁₂ más potentes (prasugrel o ticagrelor) aumentan los beneficios respecto al clopidogrel con reducciones absolutas del riesgo en pacientes con DM (118).

En los pacientes diabéticos con SCA o con intervención coronaria percutánea, se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con AAS y un inhibidor del receptor P2Y₁₂ -prasugrel 10 mg/día o ticagrelor 90 mg/12 h (o clopidogrel 75 mg/día si los anteriores no están disponibles o están contraindicados)- durante un año, excepto cuando haya contraindicaciones, como un riesgo hemorrágico excesivo (evidencia A) (19,119). Para los pacientes con riesgo alto de complicaciones hemorrágicas importantes, debe considerarse interrumpir el tratamiento inhibidor del P2Y₁₂ a los 6 meses.

No se recomienda usar el ticagrelor o el prasugrel como parte del tratamiento antitrombótico triple con AAS y anticoagulación oral.

En los pacientes con TAPD y riesgo alto de hemorragia gastrointestinal, se recomienda utilizar un inhibidor de la bomba de protones.

En la figura 7 aparece un algoritmo sobre el tratamiento antitrombótico a considerar en el paciente con DM2.

CONCLUSIONES y RESUMEN

La DM2 es una enfermedad metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia, en la que la ECV es la principal causa de morbimortalidad. Un abordaje multifactorial con un control intensivo de los FRCV ha demostrado reducir las complicaciones vasculares y prolongar la expectativa de vida de los diabéticos (15).

La adecuación del tratamiento farmacológico a las características de cada diabético, con el empleo de fármacos que hayan demostrado reducir la morbimortalidad CV, proporciona beneficios en la reducción de las complicaciones micro y macrovasculares.

En la tabla 8 aparece un resumen de los objetivos para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la DM2. Una intervención precoz adaptada al RCV que presenta el paciente diabético que contemple junto a la necesaria implementación de las modificaciones del estilo de vida, el óptimo control glucémico, lipídico, de presión arterial, y la antiagregación en los casos necesarios, es fundamental para reducir el RCV y controlar la ECV en el paciente con DM2.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Baena-Diez JM, Penafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibáñez A, et al. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care*. 2016; 39:1987-95.
2. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141:421-31.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:405-12.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-72.
5. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010; 376:419-30.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369:1327-35.
7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:232-242.
8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369:1317-26.
9. Pfeffer MA, Claggett B, Díaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373:2247-57.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators.

- Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375:311-22.
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375:1834-44.
 12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373:2117-28.
 13. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, Chilton R, Singh R, Ryder REJ. Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? *Diabetes Care.* 2017; 40:813-20.
 14. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care.* 2012; 35:774-9.
 15. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016; 59:2298-307.
 16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37:2315-81.
 17. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70:115.e1-e64.
 18. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2017 Executive summary. *Endocr Pract.* 2017; 23:207-38.
 19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41:S1–S159.
 20. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2013; 34:3035–87.

21. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013; 368:1279-90.
22. Pedro-Botet J, Benaiges D, Pedragosa A. Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía. *Clin Invest Arterioscl*. 2012; 24:299-305.
23. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarenco P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13:26.
24. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse 3rd JR, Leiter LA, Linz LA, et al, ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1563-74.
25. Kearney PM, Blackwell L, Collins RA, Keech A, Simes J, Peto R, et al. 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.
26. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007; 357:1301-10.
27. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339:229-34.
28. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:2005-16.
29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2004; 364:685-96.
30. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, 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.
31. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. 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.

32. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:485-94.
33. Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MFT. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes*. 2014; 7(1):415.
34. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from JUPITER and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010; 121:1069-77.
35. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012; 380:566-71.
36. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010; 375:735-42.
37. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305:2556-64.
38. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G, et al., Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27:396-406.
39. Millán J, Ascaso JF, Barrios V, Cases A, Serrano A, Pascual V. et al. Recommendations for the Use of Statins in Patients with Diabetes Mellitus or Prediabetes. Conclusions of a Consensus Group. *J Dia Res Ther*. 2017; 3: doi <http://dx.doi.org/10.16966/2380-5544.128>
40. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001; 103:357-62.
41. Tonkin A, Alyward P, Colquhoun D, Glasziou P, Harris P, Hunt D, et al. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998; 339:1349-57.
42. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:1623-30.

43. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, et al. Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (The J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int.* 2011; 2:134-40.
44. Vallejo-Vaz AJ, Seshasai SRK, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incidence diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis.* 2015; 241:409-18.
45. Huang CH, Huang YY, Hsu BRS. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2016; 7:769-76.
46. Barrios V, Escobar C. Clinical benefits of pitavastatin: focus on patients with diabetes or at risk of developing diabetes. *Future Cardiol.* 2016; 12:449-66.
47. Wong ND, Zhao Y, Quek RGW, Blumenthal RS, Budoff MJ, Cushman M, et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol.* 2017; doi: 10.1016/j.jacl.2017.06.015. [Epub ahead of print]
48. Mora S, Wenger NK, DeMicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ, et al. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy. The Treating to New Targets (TNT) Study. *Circulation.* 2012; 125:1979-87.
49. Ascaso JF, Ferrari R. Grupo de trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y Grupo Europeo de Expertos. Recomendaciones prácticas para el manejo del riesgo cardiovascular asociado a la dislipemia aterogénica, con especial atención al riesgo residual. Adaptación española de un Consenso Europeo de Expertos. *Clin Investig Arterioscler.* 2017; 29:168-77.
50. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372:2387-97.
51. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, Guyton JR, Lin J, Shah A, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: An analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13:615-28.
52. Tonelli M, Wanner C, for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2014; 60:182-9.

53. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:2181-92.
54. Handelsman Y. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34:S244-50.
55. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011; 217:492-8.
56. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*. 2015; 19:1-12.
57. Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, et al. Enfermedad renal crónica y dislipidemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2017; 29:22-35.
58. Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, et al. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*. 2009; 206:535-9.
59. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:3140-8.
60. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, Pedro-Botet J, Valdivielso P, Guijarro C, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clin Investig Arterioscler*. 2016; 28:164-5.
61. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 157:601-10.
62. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009; 169:616-25.
63. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016; 164:740-51.

64. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017; 166:191-200.
65. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM494140>. pdf. Consulta: 20-11-17
66. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med.* 2016; 13:e1001992.
67. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care.* 2017; 40:706-14.
68. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2013; 30:1160-71.
69. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3:43-51.
70. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res.* 2013; 10:289-301.
71. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Comp.* 2015; 29:196-202.
72. Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract.* 2003; 9:406-16.
73. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:1772-80.
74. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299:1561-73.

75. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lübben G, Konrad T, et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation*. 2005; 111:2525-31.
76. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2016; 352:i610.
77. Abbas AS1, Dehbi HM2, Ray KK1. Cardiovascular and non-cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibition: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18:295-9.
78. Chang Xia, Aditya Goud, Jason D'Souza, et al. DPP4 inhibitors and cardiovascular outcomes: safety on heart failure. *Heart Fail Rev*. 2017, 22: 299-04.
79. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015, 17(11): 1085-92.
80. Williams R, de Vries F, Kothny W, Serban C, Lopez-Leon S, Chu C, et al. Cardiovascular safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A European multi-database, non-interventional post-authorization safety study. *Diabetes Obes Metab*. 2017, 19(10): 1473-1478.
81. United States. National Institute of Health. Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with Type 2 diabetes mellitus (CARMELINA). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01897532. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532>.
82. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group*. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017; 136:249-59.
83. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K W., de Zeeuw D, Fulcher G, et al for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:644-57.
84. WuJH, FooteC, BlomsterJ, ToyamaT, Perkovic V, Sundström J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4:411-9.
85. Toulis KA, Willis BH, Marshall T, Kumarendran B, Gokhale K et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in THIN database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102:1719-25.

86. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19:524-36.
87. The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4):319-28.
88. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012; 55:88-93.
89. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002; 360:1903–13.
90. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11:1129–34.
91. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 1994; 271: 840-4.
92. Stevens PE, Levin A, for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013; 158:825-30.
93. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood Pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metanalysis. *JAMA.* 2015; 313:603-15.
94. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017; 40:1273-84.
95. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la ESH/ESC. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66:880-e1-880.e64.
96. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, Barzilay J, Basile JN, Bigger JT, et al. Orthostatic Hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Blood Pressure Trial: Prevalence, incidence and prognostic significance. *Hypertension.* 2016; 68:888-95.
97. Hermida RC, Moyá A, Ayala DE. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en diabetes para valoración y control de riesgo cardiovascular. *Endocrinol Nutr.* 2015; 62:400-10.
98. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34:1270-6.

99. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362:1575-85.
100. Patel A, ADVANCE Collaborative Group. 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.
101. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of Blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2014; 371:1392-1406.
102. 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:i717.
103. Xie X, Atkins E, Lu J, Bennet A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387:435-43.
104. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. SPRINT Research Group. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Eng J Med.* 2015; 373:2103-16.
105. De Boer I, Bangalore S, Benetos A, Davis A, Michos E, Muntner P, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by de American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017; 40:1273-84.
106. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2017; 00:e000-e000.
107. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 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.
108. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345:851-60.
109. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345:861-9.
110. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2016; 352:i438.

111. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen S, Devereux R et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:77-85.
112. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:547-53.
113. Parving HH, Brenner BM, McMurray J, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2012; 367:2204-13
114. Rossen NB, Knudsen ST, Fleischer J, Hvas AM, Ebbehøj E, Poulsen PL, Hansen KW: Targeting nocturnal hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014; 64:1080-7.
115. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spinelactone versus placebo, bisoprolol and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386:2059-68.
116. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill J, Messerli FH, Phillips RA et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA*. 2004; 292:2227-36.
117. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, et al. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med*. 2002; 137:313-20.
118. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010; 31(24):3006–16.
119. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70:1082.e1-e61.