



RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2018)



Francisco Arrieta^{a,*}, Pedro Iglesias^b, Juan Pedro-Botet^c, Antonio Becerra^d,
Emilio Ortega^e, Juan Carlos Obaya^f, Andreu Nubiola^g,
Gonzalo Fernando Maldonado^h, Maria del Mar Camposⁱ, Romina Petrecca^j,
José Luis Pardo^k, Víctor Sánchez-Margalet^l, José Juan Alemán^m, Jorge
Navarroⁿ, Santiago Duran^o, Francisco Javier Tébar^p, Manuel Aguilar^q,
Fernando Escobar^r y Grupo de Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de
Diabetes (SED)

^a Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBEROBN, IRYCIS, Madrid, España

^b Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

^c Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^d Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^e Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, España

^f Hospital Clínic i Universitari, CIBEROBN, IDIBAPS, Barcelona, España

^g Centro de Salud Chopera, Alcobendas, Madrid, España

^h Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

ⁱ Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^j Hospital Universitario Princesa, Madrid, España

^k Centro de Salud Orihuela, Orihuela, Alicante, España

^l Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^m Centro de Salud Tacoronte, Tacoronte, Santa Cruz de Tenerife, España

ⁿ Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España

^o Dirección de Atención Primaria, IIS INCLIVA, CIBERESP, Valencia, España

^p Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^q Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

^r Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

PALABRAS CLAVE

Consenso;
Diabetes mellitus;

Resumen El presente documento es una actualización de las recomendaciones de práctica clínica para el manejo de los factores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus. Este consenso está elaborado por los miembros del Grupo de Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Se han propuesto y actualizado las intervenciones

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arri68@hotmail.com (F. Arrieta).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.002>

0214-9168/© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Factores de riesgo cardiovascular;
Hipertensión;
Dislipemia;
Edad;
Complicaciones crónicas

KEYWORDS

Consensus;
Diabetes Mellitus;
Cardiovascular Risk Factors;
Hypertension;
Dyslipidemia;
Age;
Chronic Complications

sobre el estilo de vida, tratamiento farmacológico indicado para alcanzar los objetivos terapéuticos según los niveles de HbA1c, grado de obesidad, hipertensión arterial, hiperlipemia, insuficiencia cardiaca, antiagregación plaquetaria, insuficiencia renal y diabetes en el anciano, así como nuevos biomarcadores de interés en la evaluación del riesgo cardiovascular. El trabajo es una actualización de las intervenciones y objetivos terapéuticos; además, se señala la necesidad de la inclusión de los especialistas en Endocrinología, Metabolismo y Nutrición en las Unidades de Rehabilitación Cardiaca para el control y seguimiento de esta población.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diabetes mellitus and cardiovascular risk: Update of the recommendations of the Diabetes and Cardiovascular Disease working group of the Spanish Diabetes Society (SED, 2018)

Abstract This document is an update to the clinical practice recommendations for the management of cardiovascular risk factors in diabetes mellitus. The consensus is made by members of the Cardiovascular Risk Group of the Spanish Diabetes Society. We have proposed and updated interventions on lifestyle, pharmacological treatment indicated to achieve therapeutic objectives according to the levels of HbA1c, degree of obesity, hypertension, hyperlipidemia, heart failure, platelet antiaggregation, renal insufficiency, and diabetes in the elderly, as well as new biomarkers of interest in the evaluation of cardiovascular risk in individuals with diabetes mellitus. The work is an update of the interventions and therapeutic objectives in addition, it is noted the need for the inclusion of specialists in Endocrinology, Metabolism and Nutrition in Cardiac Rehabilitation Units for the control and monitoring of this population.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica incluye el síndrome coronario agudo (SCA), la cardiopatía isquémica crónica establecida (infarto agudo de miocardio [IAM], angina estable o inestable y revascularización coronaria), el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, accidente isquémico transitorio y la enfermedad arterial periférica. La ECV es la principal causa de morbimortalidad en las personas con diabetes y la que más contribuye a los costes directos e indirectos de la diabetes^{1,2}. Se entiende como factor de riesgo cardiovascular (FRCV) aquella característica biológica, condición y/o modificación del estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de fallecer por cualquier causa de una ECV en individuos que lo presentan a medio y largo plazo³. Para la evaluación de este riesgo se han elaborado tablas/ecuaciones de probabilidades basadas en estudios prospectivos poblacionales. Se consideran como FRCV clásicos la edad, el sexo, el tabaquismo, la diabetes, el colesterol total, el colesterol LDL (cLDL), el colesterol HDL (cHDL) y la presión arterial (PA). Otros FRCV llamados no clásicos (historia familiar, obesidad, distribución de la grasa, nivel de triglicéridos, estrés y nivel socioeconómico) pueden servir para modular el riesgo calculado⁴.

Los documentos de consenso/recomendaciones/guías clínicas en medicina son importantes elementos para orientar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de

diferentes enfermedades; sirven de referencia para profesionales y sociedades médicas, y deben actualizarse de forma periódica^{1,5,6}. Las recomendaciones intentan proporcionar homogeneidad en la práctica diaria asistencial. En el presente trabajo revisamos los aspectos más relevantes de los últimos dos años en relación con los FRCV en la diabetes y, tal y como se venía haciendo regularmente^{5,7-9}, actualizamos las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED), destacando fundamentalmente la nueva clasificación de riesgo cardiovascular (RCV) de la población con diabetes, así como la aparición de nuevos tratamientos que ayudan no solo a mejorar el control de la HbA1c sino a tener un efecto protector cardiovascular (CV)¹. El objetivo prioritario lipídico en la prevención es el descenso del cLDL con estatinas. Estos fármacos siguen siendo los de primera elección para la prevención CV y de mortalidad CV en el paciente diabético. Se comentan las indicaciones del primer fármaco biológico con importante potencia hipolipemiente sobre los niveles plasmáticos del cLDL y de la lipoproteína a [Lp(a)] con elevación de cHDL y disminución de triglicéridos sin alteración del metabolismo de la glucosa, ni asociado a miopatía. También se actualiza el empleo de las estatinas en la insuficiencia renal. Finalmente, se incide en la importancia del especialista en Endocrinología y Nutrición en las Unidades de Rehabilitación Cardiaca.

Modificación del estilo de vida

Dieta

La mejora y la adaptación del estilo de vida en los pacientes con diabetes son esenciales para facilitar el control de la enfermedad y reducir su riesgo CV¹. Sin embargo, tales esfuerzos no deben retrasar el tratamiento farmacológico, que debe iniciarse simultáneamente y ajustarse en base a la respuesta a la modificación del estilo de vida, teniendo siempre presente que la intervención sobre la modificación del estilo de vida es más coste-efectiva que los tratamientos farmacológicos. Uno de los estudios de mayor relevancia por su diseño, duración y población estudiada que reconocía la importancia de intervenir sobre el estilo de vida fue el *Look AHEAD*¹⁰⁻¹². La modificación del estilo de vida es importante, especialmente en los individuos con mayor índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura e índice cintura/cadera por su efecto beneficioso, entre otros factores, sobre la insulinoresistencia. También es importante la detección precoz de la desnutrición y/o del riesgo de padecerla, especialmente en el anciano con diabetes, por el mayor riesgo de presentar sarcopenia y fragilidad asociada^{13,14}. Es esencial conocer la ingesta calórica del paciente y recomendar una dieta que facilite una pérdida del 5-10% de peso corporal. La dieta mediterránea se debe considerar como el paradigma de dieta cardioprotectora y, por tanto, es la recomendada, en especial en nuestro medio¹⁵. La dieta mediterránea se caracteriza por un alto consumo en frutas y verduras, cereales y legumbres, frutos secos y aceite de oliva, todos de óptima calidad, consumo moderado de pescado, aves y huevos, y una baja ingesta de productos lácteos, carnes rojas, carnes procesadas y dulces, además del consumo moderado de vino en las comidas. En líneas generales, esta se ha demostrado efectiva no solo en la prevención CV, sino también en el control de las complicaciones asociadas a la diabetes^{16,17}. Es importante el consumo de fibra en la dieta (14 g/1.000 kcal) y de alimentos con granos integrales (la mitad de la ingesta de granos), fibra entre 30-45 g/día. Se recomienda no aconsejar el consumo de bebidas azucaradas, reducir el consumo de grasas saturadas a <7% del total de las calorías ingeridas y evitar la ingesta de grasas *trans*¹⁸. Se debe sustituir parte de la grasa saturada por ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, destacando que lo importante no es la cantidad de grasa que se consume —siempre que no sea superior al 35% de las calorías totales—, sino su calidad. Es aconsejable sustituir grasa saturada por monoinsaturada, especialmente la derivada del aceite de oliva virgen. Es muy importante una correcta hidratación, siendo el agua y las infusiones las mejores fuentes para conseguirlo, sin olvidar que las bebidas edulcorantes «no reemplazan» al agua y deben limitarse.

No se recomienda la suplementación sistemática de antioxidantes (vitaminas E, C, selenio, magnesio, cromo y carotenos, entre otros) debido a la falta de pruebas de su eficacia clínica y a la preocupación de su seguridad a largo plazo. Sin embargo, es importante planificar las comidas (elección de alimentos y porciones/intercambios) para incluir la cantidad diaria recomendada de todos los micronutrientes. Se puede tener en cuenta la carga glucémica y/o el índice glucémico de los hidratos de carbono de la dieta

y evitar los de alto índice glucémico^{19,20}. Es primordial controlar el aporte calórico y su distribución a lo largo del día para evitar el sobrepeso y la hiperglucemia posprandial.

Cada día es más necesario valorar y conocer los diferentes productos dietéticos y los alimentos funcionales, por su crecimiento exponencial en el mercado, el creciente interés de la población por su consumo y la presión comercial, dada su posible interacción con fármacos. Hay evidencia de que ciertos productos dietéticos reducen la concentración de colesterol, especialmente los fitosteroles (2 g diarios reducen el cLDL un 7-10%) o algunos de inspiración oriental, como la levadura roja de arroz (que posee una acción similar a las estatinas por su contenido en monocolina K²¹⁻²⁵, pero sabemos que los fitoesteroles interactúan con la ezetimiba, disminuyendo su eficacia, y la monocolina K con las estatinas, incrementando sus efectos secundarios).

Recomendaciones

- Realizar una dieta cardiosaludable.
- Realizar una dieta mediterránea baja en hidratos de carbono.
- Fomentar el consumo de aceite de oliva virgen extra y de frutos secos.

Ejercicio físico

La importancia del ejercicio físico ya fue señalada en 1992 por la *American Heart Association* (AHA), que incluyó la inactividad física como un FRCV, asociándose también con un riesgo aumentado de diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DM2)^{26,27}. Hoy en día, el estilo de vida sedentario está considerado como uno de los principales FRCV. El ejercicio físico regular aumenta la captación de glucosa, disminuye el riesgo de DM2 y previene la hipertensión arterial (HTA). De hecho, el ejercicio físico se asocia a una disminución media de 6-7 mmHg en los pacientes hipertensos en la PA sistólica y diastólica. Otro de sus beneficios es el aumento del cHDL. La actividad física regular es una medida muy eficaz para prevenir la DM2 y mejorar las alteraciones metabólicas, incluidos el perfil lipídico y la resistencia a la insulina^{28,29}.

Es importante valorar el tipo de actividad y ejercicio físico, la frecuencia, duración e intensidad del mismo, especialmente en el anciano^{30,31}. El riesgo de complicaciones CV durante el ejercicio es extremadamente bajo (5-17 fallecimientos/millón/año, según la intensidad del mismo) en adultos aparentemente sanos. Por ello, en los pacientes diabéticos de bajo riesgo no sería necesario un estudio cardiológico previo. Sería pertinente un estudio cardiológico y ergométrico previo en diabéticos con vida sedentaria que pretenden iniciar un plan de entrenamiento exigente. Se recomienda que los pacientes con diabetes realicen al menos 150 min/semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima), repartidos en al menos 3 días de la semana, evitando estar más de 2 días consecutivos sin actividad²⁷⁻³². Se debe advertir a los pacientes con diabetes y tratados con insulina/antidiabéticos orales del tipo sulfonilureas con antecedentes de hipoglucemias no reconocidas y episodios previos de hipoglucemias graves, que controlen las glucemias capilares no solo antes y durante el ejercicio sino

también tras el mismo, con la finalidad de evitar y reconocer las hipoglucemias tardías asociadas a la actividad física.

Recomendaciones

- Realizar ejercicio físico aeróbico regular (> 150 min/semana).
- Actividad física aeróbica moderada (50-70% de frecuencia cardíaca máxima repartidas en al menos 3 días a la semana).
- Evitar más de 2 días consecutivos sin ejercicio físico.

Estrés y factores psicosociales

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la asociación de la diabetes con altas tasas de ansiedad y depresión, lo que puede afectar adversamente a la adherencia al tratamiento, así como favorecer el desarrollo de complicaciones secundarias a la enfermedad³². No solo es importante evaluar el estado de ánimo, la salud mental y el bienestar psicológico del paciente, sino también conocer el entorno sociocultural, cada día más importante en la valoración integral del diabético, y poder realizar un correcto tratamiento individualizado. Hoy se considera el nivel sociocultural como otro FRCV al que cada día se le concede más peso en el desarrollo de la diabetes y del RCV.

Los factores psicosociales, así como el bajo nivel socioeconómico, el aislamiento social, la depresión u hostilidad y el estrés laboral o familiar, además de asociarse a un mayor RCV, empeoran el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica establecida y dificultan significativamente el control de los FRCV clásicos³³⁻³⁵. La falta de adherencia terapéutica representa una importante barrera en la prevención secundaria de la ECV. La consecuencia de la escasa adherencia terapéutica sería un incremento de las complicaciones CV graves, al no conseguirse los objetivos terapéuticos con el consiguiente incremento de la mortalidad, la reducción de la calidad de vida de los pacientes supervivientes, una mayor carga asistencial y un incremento de los costes sanitarios derivados de las complicaciones y de los ingresos hospitalarios. La reducción del copago, los recordatorios automáticos, las farmacias de pedidos por correo, el asesoramiento de un profesional de la salud y las terapias de combinación de dosis fija son medidas que mejoran el cumplimiento terapéutico³⁵. El policomprimido (del inglés *polypill*) para la prevención secundaria de la ECV es la primera terapia combinada en dosis fija aprobada en Europa como tratamiento de sustitución para pacientes adultos controlados adecuadamente con los monocomponentes administrados por separado a dosis terapéuticas equivalentes³⁶⁻³⁸.

Recomendaciones

- Análisis de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria.
- Valoración del entorno sociocultural.
- Utilización del policomprimido una vez establecido el tratamiento.

Sueño

Dentro de los hábitos y del estilo de vida, cada día es más importante analizar el papel de los ritmos circadianos, conocer el sueño del paciente, así como la valoración y/o el análisis del sueño. En la actualidad se aconseja dormir al menos 7 h¹. Es importante descartar la existencia de patología del sueño, como la apnea del sueño, y en su caso, tratarla con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente y poder controlar los FRCV^{39,40}.

Recomendaciones

- Sueño de 7 h diarias.

Tabaquismo

El tabaco es el FRCV modificable con más impacto en la prevención CV. Los pacientes con DM2 fumadores tienen un incremento significativo del RCV total, mortalidad, ACV e IAM comparado con los no fumadores^{41,42}. En la práctica clínica debemos aconsejar a todos los pacientes que dejen de fumar. Asimismo, se recomienda evitar la exposición al humo del tabaco (fumador pasivo), ya que eleva de forma significativa el riesgo de ECV. Se debe recurrir, siempre con la aceptación del paciente para dejar de fumar, a unidades específicas de deshabituación tabáquica y/o prescribir tratamiento para ello como componente rutinario en la atención integral del paciente diabético. Los productos de tabaco de riesgo modificado son una opción no libre de riesgo en esta estrategia. La evidencia sobre este riesgo hipotéticamente reducido es muy escasa¹. Aunque en menor grado que el cigarrillo convencional, los vapores del cigarrillo electrónico contienen sustancias potencialmente tóxicas que son subproductos del disolvente (generados por el calor) liberados en el vapor y/o los constituyentes traza de los aditivos aromatizantes, existiendo trabajos que señalan un efecto nocivo vascular^{43,44}.

Recomendaciones

- Abandono del hábito tabáquico.

Obesidad mórbida: papel de la cirugía bariátrica en la DM2

Numerosos estudios han demostrado que un incremento de grasa corporal conlleva un aumento del RCV. El riesgo relativo de diabetes en los varones con un IMC de 35 kg/m² es 40 veces superior al de aquellos con un IMC de 23 kg/m². Pequeñas pérdidas de peso, entre el 5-10%, se corresponden con un mejor control no solo de parámetros clínicos y metabólicos sino también psicológicos, y todo ello sin necesidad de apoyo farmacológico, solo mediante cambios en el estilo de vida y modificaciones dietéticas^{45,46}.

La cirugía bariátrica (CB), como ya se señalaba en 2009², puede considerarse en adultos con DM2 e IMC \geq 35 kg/m², especialmente si la DM2 o las comorbilidades asociadas son difíciles de controlar con un estilo de vida cardiosaludable y/o tratamiento farmacológico. Es primordial tener en cuenta, al valorar los costes, que los individuos con DM2 que

se someten a CB necesitan adicionalmente modificaciones del «estilo de vida» de por vida y monitorización médica continuada y estricta⁴⁷. La CB ha demostrado la casi o completa normalización de la glucemia en el 40-95% de los pacientes con DM2, dependiendo del tiempo de evolución de la diabetes, del procedimiento quirúrgico elegido, de los niveles de péptido C y de los criterios utilizados de remisión⁴⁸⁻⁵⁰. La CB mejora los FRCV y, a largo plazo, los episodios CV en la DM2, así como la remisión de la DM⁵⁰⁻⁵². En pacientes con DM2 e IMC de 30-35 kg/m², la CB sigue presentando beneficios glucémicos; así, recientemente la cirugía metabólica se debe considerar en los adultos con DM2 con un IMC entre 30,0-34,9 kg/m². Si la hiperglucemia no se controla de forma adecuada a pesar del tratamiento farmacológico adecuado con antidiabéticos orales o inyectables e insulina en monoterapia o en tratamiento combinado¹, esta indicación podría valorarse en pacientes con sobrepeso grado 2 (IMC de 27-30 kg/m²).

Recomendaciones

- Sobrepeso u obesidad grado 1: dieta y ejercicio, pérdida 5-10%.
- Fármacos con indicación en obesidad y diabetes: metformina y la asociación de GLP-1 con inhibidores de la SGLT2 (aprobada la apagliflozina).
- Indicada la cirugía bariátrica en adultos con DM2 e IMC > 35 kg/m².
- Se puede valorar en obesos grado 1 y sobrepeso grado 2 en DM2 con mal control asociado de FRCV.

Control glucémico: hemoglobina glucosilada (HbA1c) y riesgo cardiovascular

Se han establecido niveles de HbA1c $\geq 6,5\%$ como criterio diagnóstico de DM, siempre y cuando se realice en un laboratorio que utilice un método estandarizado según el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), certificado y estandarizado para el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), la *International Diabetes Federation* (IDF) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y el paciente no tenga anemia o hemoglobinopatía que alteren los niveles de HbA1c^{53,54}.

Diferentes estudios han confirmado la importancia del control glucémico en la DM^{55,56}. Sabemos que una disminución de la HbA1c del 0,9% reduce los episodios CV en torno al 10-15%. La disminución de la HbA1c a cifras cercanas al 7% reduce las complicaciones micro y macroangiopáticas⁵⁵. El objetivo de HbA1c debe ser individualizado en base a factores como la edad, la esperanza de vida, la comorbilidad, la duración de la diabetes, el riesgo de hipoglucemia o las consecuencias adversas de la hipoglucemia, la motivación del paciente y la adherencia al tratamiento. Un nivel de HbA1c $\leq 6,5\%$ se considera óptimo si se puede lograr de una manera segura y asequible; una meta razonable sería una HbA1c $\sim 7\%$. Se aconseja individualizar el grado de control glucémico; así, en el paciente joven sin otros FRCV y sin complicaciones se deben considerar unos objetivos de HbA1c más estrictos, utilizando fármacos más potentes para alcanzar niveles más bajos de HbA1c ($\sim 6,5\%$), siempre que se consiga sin hipoglucemias significativas u otros

efectos adversos. En pacientes con ECV —especialmente los de edad avanzada, antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, enfermedad microvascular avanzada o complicaciones macrovasculares— con diabetes de larga duración, el objetivo de la HbA1c debe ser menos exigente, entre el 7 y el 8%, o incluso superior^{1,57}.

Los pacientes con DM tipo 1 (DM1) deben tratarse con insulino terapia intensiva, bien con múltiples dosis de insulina (3-4 dosis diarias) o bien con infusión subcutánea continua de insulina, fundamentalmente con análogos de insulina, que se asocian a un menor riesgo de hipoglucemia; en los pacientes con DM2 se debe valorar el coste-efectividad de estos, teniendo en cuenta la edad y los factores relacionados con el riesgo y la severidad de la hipoglucemia. Los análogos de insulina de acción retardada más recientemente introducidos —glargina U300 y degludec U100 y U200— poseen características farmacocinéticas y farmacodinámicas más prolongadas y estables que la glargina U100 y detemir⁵⁸. Hay evidencia de que los análogos (glargina y detemir) consiguen un similar grado de control y número de hipoglucemias, y se asocian a menor tasa de hipoglucemias que la insulina intermedia NPH. También debemos destacar que la Glar U300 se asocia a menor tasa de hipoglucemia que Glar U100, y que el análogo prolongado degludec provoca menos hipoglucemias que el análogo Glar U100^{58,59}. Entre los pacientes con DM2 con alto riesgo de eventos CV, degludec no fue inferior a la glargina con respecto a la incidencia de eventos CV mayores⁵⁹.

Hay que tener presente que las insulinas premezcladas proporcionan menor flexibilidad de dosificación y se han asociado con una mayor frecuencia de eventos hipoglucémicos si se las compara con los regímenes basal y bolo-basal¹. Es necesario optimizar el tratamiento hipoglucemiante en los pacientes con DM1 y DM2 de forma precoz para conseguir prevención CV a medio-largo plazo.

Hasta hace poco la metformina era el único hipoglucemiante oral en el que se había demostrado una asociación a un menor riesgo de ECV. Los resultados del estudio *Empagliflozin Cardiovascular Event Trial* (EMPA-REG) en pacientes con DM2 con alto RCV demostraron que el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) empagliflozina se asocia a una disminución significativa de los episodios CV⁶⁰⁻⁶². Los inhibidores de SGLT2 bloquean el transportador de sodio-glucosa en la nefrona proximal, y con ello aumentan la glucosuria renal y reducen la glucemia y, por tanto, la HbA1c⁶³. También se asocian a pérdida ponderal (~ 2 kg) y a una reducción de la PA (alrededor de 2-4 mmHg), sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. Los inhibidores de SGLT2 se han convertido en una indicación reciente en pacientes de alto riesgo con DM2 y complicaciones macrovasculares establecidas; sin embargo, no todos los inhibidores SGLT2 tienen los mismos efectos, ni está recogida esta indicación⁶⁴⁻⁶⁶. Si bien los inhibidores SGLT2 son fármacos referentes en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y DM2, queda por esclarecer los mecanismos de este efecto cardioprotector y debemos controlar sus efectos secundarios, especialmente el riesgo de cetoacidosis, así como el aumento del riesgo de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores asociadas a la canagliflozina⁶⁶⁻⁶⁸.

Posteriormente, el estudio *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER) también demostró que los pacientes con DM2 y

alto RCV pueden beneficiarse de añadir liraglutida a su tratamiento habitual⁶⁸. Los resultados se asemejan a los aportados por la empagliflozina en el EMPA-REG OUTCOME, pero en el EMPA-REG los beneficios se mostraron desde del inicio del ensayo clínico. En base a los resultados CV del EMPA-REG OUTCOME y LEADER, se recomienda valorar la utilización de estos fármacos en los pacientes de alto RCV, si bien la metformina sigue siendo el fármaco inicial de elección en los pacientes con DM2¹.

Más recientemente, el *Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes* (SUSTAIN-6) mostró también la superioridad de semaglutide frente al placebo en la proyección de episodios CV⁶⁹⁻⁷². Es recomendable conocer las indicaciones en ficha técnica de la asociación de fármacos. Recientemente se ha aceptado la asociación de inhibidores SGLT2 (dapagliflozina) con el péptido agonista similar al glucagón tipo 1 (GLP1)⁷³.

En general, los estudios con saxagliptina (SAVOR-TIMI), sitagliptina (TECOS), lixisenatide (ELIXA), alogliptina (EXAMINE) y el reciente *Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial* (EXSCEL) señalan que el objetivo compuesto primario no difiere del grupo placebo, confirmando la no inferioridad CV de estos tratamientos y de su seguridad⁷⁴⁻⁸⁰.

Recomendaciones

Un nivel de HbA1c $\leq 6,5\%$ es óptimo si se puede lograr de una manera segura y asequible. HbA1c 7-8%, o incluso $> 8\%$, en pacientes con ECV, especialmente los de edad avanzada, antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, enfermedad microvascular avanzada o complicaciones macrovasculares, con diabetes de larga duración.

Primera opción farmacológica como tratamiento metformina; se puede valorar la utilización de los inhibidores de la SGLT2, especialmente empagliflozina, o inhibidores GLP-1, liraglutide, en pacientes con ECV establecida y un control subóptimo como segunda opción farmacológica y/o asociado a metformina desde su inicio.

Presión arterial: control de la hipertensión arterial en la DM2

Las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular⁸¹ siguen sin aportar ningún dato novedoso relevante. Se recomienda medir la PA del paciente diabético en cada visita. Si se detectan cifras elevadas se debe realizar el cribado pertinente mediante AMPA o MAPA. El objetivo de control debe individualizarse, aconsejando de forma global una PA sistólica (PAS) < 140 mmHg. Cifras más bajas de PAS, por debajo de 130 mmHg, pueden ser apropiadas en individuos más jóvenes y en pacientes con microalbuminuria. El objetivo de la PA diastólica (PAD) en los pacientes con diabetes es < 90 mmHg, si bien el límite no está bien establecido, aceptándose entre 80-90 mmHg según la edad y las comorbilidades asociadas.

En los pacientes con PA confirmada $\geq 140/90$ mmHg, además de los cambios en el estilo de vida, y pérdida de peso cuando hay sobrepeso, se aconseja la *Dietary Approaches Stop Hypertension* (DASH)⁸², que recomienda la reducción del sodio menos de 2,3 g/día (100 mmol/día) y el aumento

de la ingesta de potasio $\approx 4,7$ g/día (120 mmol/día) siempre y cuando no presente una excreción urinaria de potasio alterada, debiéndose disminuir la ingesta de potasio $< 4,7$ g/día (120 mmol/día) para evitar efectos cardíacos adversos (arritmias) por hiperpotasemia^{83,84}; tras la reducción del consumo de alcohol y el aumento de la actividad física, debe iniciarse una terapia farmacológica si no se logran los objetivos de PA.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARA II), los betabloqueantes, los antagonistas de los canales de calcio y los diuréticos tiazídicos son las opciones preferidas para el tratamiento de primera línea⁸³⁻⁸⁵. La selección de medicamentos debe basarse en factores como la presencia de albuminuria, ECV, IC o estado del infarto posmiocárdico, así como la raza/etnia del paciente, los posibles efectos secundarios metabólicos, la adherencia al tratamiento y el coste.

Los pacientes con diabetes e HTA deben ser tratados farmacológicamente con un IECA o un ARA II, por su mayor efecto protector contra la aparición o la progresión de nefropatía. Los IECA y los ARA II pueden retardar la progresión de la nefropatía y la retinopatía diabéticas, por eso están especialmente indicados en los pacientes con DM⁸⁶⁻⁸⁸. Ante la intolerancia a uno de ellos, puede sustituirse uno por el otro. Para alcanzar los objetivos de la PA generalmente se requiere la combinación de dos o más fármacos en su dosis máxima. Es importante administrar uno o más antihipertensivos antes de acostarse, con el fin de evitar la HTA nocturna, al constituir la PA nocturna un predictor de episodio CV más potente que la PA diurna⁸⁹. No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética, por el riesgo de agravar la insuficiencia renal y facilitar la hiperpotasemia. En los casos en que se considere imprescindible, debe llevarse a cabo bajo una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y PA. La combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con alteración de la función renal o diabetes está contraindicada. El candesartán y el valsartán se mantienen autorizados para el tratamiento de la IC en combinación con un IECA únicamente en los pacientes que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.

Si se utilizan IECA, ARA II o diuréticos, hay que monitorizar la función renal y el nivel de potasio sérico. Cuando la PA es $> 140/90$ mmHg podrá añadirse a los IECA o ARA II un diurético y, si persiste elevada, valorar un antagonista del calcio y, de seguir el mal control, valorar añadir un betabloqueante.

El control de la PA y la prevención de la morbilidad y la mortalidad relacionada es claramente mejorable^{1,90,91}. Sin embargo, el conocimiento, el tratamiento y el control de la HTA son persistentemente bajos en todo el mundo^{92,93}. Uno de los grandes desafíos es evitar la inercia terapéutica (dejando a los pacientes diabéticos con valores de PA $\geq 140/90$ mmHg), ya que esto daría lugar a una carga inaceptable en términos de vidas humanas, secuelas y costos socioeconómicos. En pacientes con PA $> 140/90$ mmHg, a la vez que se insiste en los cambios en los estilos de vida, debe iniciarse tratamiento farmacológico (puede empezarse con dos fármacos en una misma presentación si $> 150/100$ mmHg) y reajustarlo si es necesario, evitando la inercia terapéutica, además de las medidas de estilo de vida^{1,94}.

Recientemente, la guía conjunta del *American College of Cardiology* (ACC), la AHA y sociedades afines (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. Hypertension 2017 November 13) ha modificado los criterios diagnósticos de HTA (> 130 y/o 80 mmHg) y objetivos de control, y recomienda modificaciones del estilo de vida para todos los sujetos a partir de estas cifras y tratamiento farmacológico antihipertensivo para cifras ≥ 140 y/o 90 mmHg o niveles ≥ 130 y/o 80 mmHg si el RCV > 10% en 10 años, según la ecuación de riesgo de dicha guía. Dicha estimación del riesgo tiene en cuenta componentes como la diabetes, por lo que los pacientes diabéticos serían candidatos a recibir tratamiento farmacológico con niveles de PA ≥ 130 y/o 80 mmHg⁹⁵. En espera del posicionamiento de sociedades europeas implicadas en la prevención CV, este grupo de trabajo de la SED recomienda mantener las vigentes recomendaciones europeas de prevención CV.

Recomendaciones

- PA < 140/90 mmHg.
- Si existe nefropatía: IECA/ARA II como primera elección.
- Valorar añadir como hipoglucemiante oral inhibidores de la SGLT2.

Hiperlipemia

La hipercolesterolemia es un factor patogénico clave en el desarrollo y en la progresión de la lesión vascular⁹⁵. Es importante conocer el perfil lipídico de los pacientes con DM2 desde su diagnóstico y de forma anual, con el fin de valorar y plantear objetivos terapéuticos con mayor precisión¹. Para mejorar el perfil lipídico de los pacientes con diabetes se recomienda modificar el estilo de vida, reducir el consumo de grasas saturadas, grasas *trans* y colesterol, aumentar el consumo de ácidos grasos omega-3 (sobre todo en personas que no ingieren habitualmente pescado), fibra viscosa y estanoles/esteroles vegetales; la pérdida ponderal (si procede) y aumentar la actividad física^{96,97}.

En las recomendaciones de los diferentes *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP), el objetivo terapéutico eran las concentraciones de cLDL. Posteriormente, la guía del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA), publicada en 2013^{98,99}, dio lugar a múltiples consideraciones con diferentes puntos de vista de distintas sociedades científicas por el nuevo paradigma de tratamiento con estatinas, abandonando los objetivos terapéuticos en cLDL¹⁰⁰. La guía de la ACC/AHA señala que los diabéticos con niveles de cLDL entre 70-190 mg/dl deberían iniciar terapia con estatinas de moderada intensidad, basándose no en los niveles de cLDL como objetivo, sino en la tolerancia a las estatinas y efecto a dosis fijas según el RCV (tabla 1). Recientemente la guía de la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) y del *American College of Endocrinology* (ACE)

Tabla 1 Terapia con estatinas según el objetivo de reducción porcentual de cLDL

Terapia	Objetivo cLDL	Tipo estatina	Dosis (mg/día) ^a	
Alta intensidad	> 50%	Atorvastatina	40-80	
		Rosuvastatina	20-40	
		Moderada intensidad	Atorvastatina	10-20
			Rosuvastatina	5-10
			Simvastatina	20-40 ^b
			Pravastatina	40-80
Baja intensidad	< 30%	Lovastatina	40	
		Fluvastatina XL	80 ^b	
		Fluvastatina	40 (2 veces día)	
		Pitavastatina	2-4 ^b	
		Lovastatina	20	
		Pitavastatina	1	
		Simvastatina	10 ^b	
		Pravastatina	10-20	
		Fluvastatina	20-40	

^a Contraindicadas dosis más altas por la incidencia de efectos adversos.

^b Aprobados para uso clínico por la *Food and Drug Administration* (FDA) pero no testados en estudios controlados aleatorizados

sobre el manejo de la dislipemia y prevención CV¹⁰¹ clasifican los niveles de cLDL, según el RCV, basados en los estudios que señalaban que el mayor beneficio CV se obtiene con los niveles más bajos de cLDL. La baja incidencia de enfermedad coronaria en sujetos con cifras bajas de cLDL, sujetos con defectos genéticos de la proteína inhibida por ezetimiba (proteína Niemann-Pick C1 Like 1 [NPC1L1]), junto con los resultados del estudio IMPROVE-IT respaldan la indicación de la ezetimiba en combinación con estatinas cuando estas no logran el objetivo de cLDL^{101,102}.

Los pacientes con DM, según la AACE/ACE 2017, pueden clasificarse como de alto riesgo, riesgo muy alto o riesgo extremo¹⁰¹ (tablas 2 y 3). Actualmente la DM es considerada de alto riesgo¹, pero si además de DM existe uno o más de los demás FRCV clásicos, el valor óptimo de cLDL debe ser < 70 mg al ser un paciente de riesgo muy alto; si además la DM tiene clínica establecida de ECV, entonces es considerado de riesgo extremo, debiendo tener niveles de cLDL menores de 55 mg/dl¹⁰¹.

Las estatinas siguen siendo la piedra angular de la terapia hipolipemiente para la reducción de episodios CV^{1,103-105}, y su uso está contraindicado en el embarazo. Tras estatinas a la máxima dosis tolerada, si no se alcanza el objetivo primario de cLDL puede considerarse ezetimiba. Aunque estudios recientes señalan que las estatinas confieren un riesgo de desarrollar diabetes^{106,107}, salvo la pitavastatina, el modesto incremento en el riesgo de DM2, incidencia que aumenta con la edad, con la duración del tratamiento hipolipemiente y con la presencia de componentes del síndrome metabólico^{1,106}. La terapia con dosis altas puede estar asociada a riesgos más elevados de DM que la terapia con dosis bajas o moderadas. El estudio JUPITER en prevención primaria puso de manifiesto que los beneficios CV y de la disminución de la mortalidad tras el tratamiento con estatinas fueron superiores al riesgo de desarrollar diabetes^{108,109};

Tabla 2 Nueva clasificación de riesgo según la *American Association of Clinical Endocrinologists* y la *American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease, 2017*

Bajo riesgo: sin factores de riesgo

Riesgo moderado: presenta 2 o menos factores de riesgo y un riesgo calculado de 10 años de menos del 10%

Riesgo alto: presenta un equivalente ASCVD incluyendo diabetes o estadio 3 o 4 CKD sin otros factores de riesgo, o individuos con 2 o más factores de riesgo y un riesgo de 10 años del 10-20%

Riesgo muy alto: ha tenido o tiene hospitalización reciente para ACS; enfermedad vascular coronaria, carotídea o periférica; diabetes o estadio 3 o 4 CKD con uno o más factores de riesgo; un riesgo calculado de 10 años superior al 20%; o HeFH

Riesgo extremo^a: presenta ASCVD progresiva, incluyendo la angina inestable que persiste después de alcanzar un cLDL menos de 70 mg/dl, o ASCVD clínico establecido con diabetes, la etapa 3 o 4 CKD, y/o HeFH, o pacientes con una historia de ASCVD prematura (< 55 años de edad para los varones o < 65 años de edad para las mujeres)

^a Esta nueva categoría fue incluida basándose en la evidencia de ensayos clínicos y fue apoyada por los metanálisis que ponen de manifiesto que la disminución adicional de cLDL produce mejores resultados en individuos con ACS. El IMPROVE-IT demostró que los índices más bajos de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con ACS se conseguían cuando los niveles de cLDL fueron bajados a 53 mg/dl mediante la combinación de ezetimiba con estatinas

Tabla 3 Nuevos objetivos terapéuticos según criterios de la *American Association of Clinical Endocrinologists* y la *American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease, 2017*

Categoría de riesgo	Objetivos terapéuticos		
	cLDL (mg/dl)	Colesterol no-HDL (mg/dl)	Apo B (mg/dl)
Extremo	< 55	< 80	< 70
Muy alto riesgo	< 70	< 100	< 80
Alto riesgo	< 100	< 130	< 90
Moderado	< 100	< 130	< 90
Bajo	< 130	< 160	NR

si bien la mayoría de las estatinas a dosis elevadas se asocian a mayor incidencia de diabetes y pueden empeorar mínimamente el control glucémico, el efecto de prevención CV y de mortalidad CV lo compensa.

En todos los pacientes con ECV, si no se alcanzan los objetivos de cLDL debe asociarse ezetimiba. En el caso de no conseguir los objetivos señalados con dosis máximas toleradas de estatinas más ezetimiba, o bien con intolerancia a las estatinas, se debería contemplar el tratamiento con inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9). Los inhibidores de la PCSK9 se administran por vía subcutánea cada 14 o 28 días, y en la actualidad tenemos el evolocumab y el alirocumab¹¹⁰. Los inhibidores de la PCSK9 tienen una elevada capacidad de reducción de cLDL, que puede situarse entre el 50% y más del 70%, independientemente de que se utilice en monoterapia o como tratamiento combinado con estatinas u otros hipolipemiantes^{111,112}. Además, tienen una baja incidencia de efectos adversos, reducen los triglicéridos y los niveles de lipoproteína(a) y elevan los niveles de cHDL. Además de disminuir el RCV, han revertido la placa de ateroma¹¹¹⁻¹¹⁵. En estos momentos, la utilización financiada de los inhibidores de PCSK9 en pacientes con diabetes se contemplaría solo en pacientes con ECV (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) establecida cuyo cLDL sea superior a 100 mg/dl a pesar de dosis máximas toleradas de estatinas y ezetimiba.

El colesterol remanente, determinado como colesterol total – (cHDL + cLDL), se considera como uno de los principales factores de riesgo de arterioesclerosis y episodios CV y un marcador indirecto de hipertrigliceridemia. Los fibratos

pueden ayudar a mejorar los niveles elevados de triglicéridos, y se ha señalado un papel protector de la retinopatía diabética y de otras complicaciones microangiopáticas¹¹⁶. Sin embargo, no debemos olvidar que el objetivo primario de la prevención CV es el cLDL, y que la evidencia de un potencial beneficio CV del tratamiento con fibratos tras estatinas proviene de análisis *post-hoc* de estudios aleatorizados¹¹⁷. Existen estudios en marcha para testar directamente esta hipótesis. Cuando el paciente con DM2 precisa tratamiento de combinación de una estatina asociada a un fibrato para reducir el riesgo residual atribuible a la dislipemia aterogénica, el único fibrato recomendable es el fenofibrato, estando contraindicado el gemfibrozilo¹¹⁸⁻¹²⁰.

Recomendaciones

- Primera opción terapéutica: estatinas (ver [tabla 4](#)).
- Si no conseguimos objetivos, *añadir* ezetimiba.
- En caso de intolerancia a estatinas y/o no alcanzar objetivos con estatinas a dosis máxima tolerada y ezetimiba, iniciar tratamiento con inhibidores PCSK9.

Antiagregación y otros fármacos en patología cardiovascular: indicación de los antiagregantes plaquetarios, beta-bloqueantes y cirugía en la ECV y diabetes

Tanto en la DM1 como en la DM2 con RCV elevado (> 10% a 10 años), el beneficio del tratamiento con ácido

Tabla 4 Objetivo terapéutico de colesterol LDL (cLDL) del tratamiento con estatinas según riesgo cardiovascular en la población diabética

Riesgo según tabla SCORE	Objetivo
Muy alto	cLDL < 70 mg/dl
Alto	cLDL < 100 mg/dl
Moderado/bajo	cLDL < 115 mg/dl

Diabéticos con vLDL 70-190: iniciar terapia de moderada intensidad.

Se debe iniciar el tratamiento con estatinas de alta intensidad según el riesgo cardiovascular determinado por la tabla SCORE y calibrado en nuestro medio REGICOR.

En diabéticos tipo 2 con < 40 o > 75 años, evaluar el riesgo-beneficio y las preferencias del paciente.

acetilsalicílico (AAS) (75-162 mg/día) como estrategia de prevención primaria no está claramente demostrado. Se recomienda en varones diabéticos > 50 años o mujeres > 60 años que tienen al menos un FRCV mayor como historia familiar de ECV, HTA, tabaquismo, dislipemia o microalbuminuria. No se debe recomendar AAS para la prevención primaria de la ECV en los adultos con diabetes y riesgo bajo de ECV (riesgo a los 10 años < 5%) como varones < 50 años y las mujeres < 60 años sin otros FRCV, ya que los efectos potenciales de sangrado probablemente contrarresten el beneficio¹²¹⁻¹²³. Se aconseja el uso de AAS en prevención secundaria (75-162 mg/día)¹.

Para los pacientes con ECV y alergia documentada al AAS se debe utilizar el clopidogrel (75 mg/día). Las guías de práctica clínica establecen el tratamiento con doble antiagregación durante un período de un año para los pacientes con SCA que han sufrido un IAM^{124,125}. Una vez superado ese período de tiempo, el paciente sigue el tratamiento con un único antiagregante, habitualmente AAS. Hasta un año después de un SCA es razonable el tratamiento combinado de AAS (75-162 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día). Se recomienda usar durante un año un inhibidor del receptor P2Y12 para pacientes con DM y SCA y para los sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), la duración depende del tipo de *stent*. Para los pacientes con ICP por SCA se debe administrar preferiblemente prasugrel o ticagrelor¹²⁵⁻¹²⁸.

En los pacientes con ECV conocida hay que tener en cuenta el tratamiento con IECA, estatinas (si no están contraindicadas) para reducir el riesgo de episodios CV y AAS. En los pacientes con un IAM previo, los betabloqueantes se deben continuar por lo menos 2 años después del episodio agudo. El uso de betabloqueantes en el postinfarto es muy importante para prevenir la muerte súbita¹²⁹. Se recomienda el uso de IECA y de betabloqueantes durante al menos 2 años tras un IAM. En la actualidad, la cirugía cardíaca debe ser la opción terapéutica para la mayoría de DM2 con enfermedad multivaso conocida^{130,131}. En la DM con IC estabilizada puede usarse la metformina si la función renal > 30 ml/min/1,73 m² pero debe suspenderse en pacientes inestables u hospitalizados¹, y debemos valorar, si no hay contraindicación, la utilización de los inhibidores selectivos de la SGLT2 por sus efectos beneficiosos sobre el RCV y sobre la mortalidad CV¹³².

Recomendaciones

- Ácido acetilsalicílico (AAS) en prevención primaria: dosis bajas (100 mg/día) si RCV > 10% a los 10 años.
- AAS en prevención secundaria: dosis bajas (100 mg/día).
- Se recomienda el uso de IECA y el uso de betabloqueantes durante al menos 2 años tras un IAM.
- Inhibidores selectivos de SGLT2 por sus efectos beneficiosos sobre el RCV y sobre la mortalidad CV.

Diabetes y factores de riesgo cardiovascular en situaciones especiales

Enfermedad renal crónica y diabetes

La nefropatía diabética es la afectación renal que se produce como consecuencia del mal control crónico de la enfermedad, y la microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g) es su manifestación clínica inicial (nefropatía incipiente). El estadio de la nefropatía no solo se relaciona con la progresión de la nefropatía sino con el riesgo CV de los pacientes. Por tanto, la detección precoz de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y su tratamiento son importantes al disminuir la morbilidad CV y la velocidad de progresión de la enfermedad renal, disminuyendo los costes para el sistema sanitario^{133,134}. La nefropatía diabética se acompaña muy frecuentemente de HTA y de disminución de la función renal⁸⁷.

La metformina es la primera indicación en diabéticos, y en los últimos años ha aumentado de forma considerable la experiencia en su utilización, de tal forma que, basándose en estudios observacionales, su empleo se considera razonablemente seguro en pacientes con filtrado glomerular (FG) mayor de 30 ml/min/1,73 m². El uso en pacientes con FG < 30 ml/min sigue estando contraindicado por el riesgo de acidosis láctica. La tasa de FG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y al menos una vez al año. Cuando se utilizan fármacos en combinación de dosis fija que contienen metformina en pacientes con función renal reducida, las restricciones y la eficacia con respecto a la otra sustancia activa utilizada en la combinación deben ser consideradas también; en general no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En relación con las glinidas, la repaglinida es clásicamente el secretagogo indicado en ERC, pudiéndose utilizar en diálisis. Los inhibidores de DPP-4 han demostrado efectos beneficiosos y seguros en el control glucémico para pacientes diabéticos con ERC sin causar ningún efecto adverso adicional, aunque requieren ajuste de dosis según el grado de ERC, salvo la linagliptina¹³⁴⁻¹³⁸. La pioglitazona también puede ser utilizada en pacientes con ERC que no tengan alguna contraindicación al fármaco; se debe prestar atención a la posible retención hidrosalina, que puede ser un inconveniente en fases avanzadas de la enfermedad¹³⁴. Los agonistas de GLP-1 pueden usarse sin alteraciones de la dosis en la ERC de la categoría G2, G3a o G3b, pero todos están contraindicados en las categorías G4 y G5 (FG estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²)¹³⁹.

Si bien se debe mantener la PA a cifras menores de 140/90 mmHg, se sugiere PA menor de 130/80 mmHg cuando existe albuminuria (cociente albúmina creatinina

CAC > 30 mg/g), debiéndose individualizar el tratamiento con el fin de evitar cuadros de hipotensión. Se debe disminuir la albuminuria a < 300 mg/g mediante la utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA, ARA II), al ser considerada la microalbuminuria como un marcador de RCV independiente, así como de nefropatía diabética, con el fin de enlentecer la progresión de la nefropatía¹³⁷. Mantener niveles de hemoglobina de 11 g/dl o mayores utilizando eritropoyetina para controlar la anemia¹³⁹.

En general, en prevención primaria se recomienda tratar a los pacientes con ERC (estadios G3-G5 no en diálisis) con estatinas o estatina más ezetimiba. Al haber sido demostrado que la disminución farmacológica de la hiperlipemia reduce de forma segura los episodios CV en la ERC¹⁴⁰⁻¹⁴³, las directrices de KDIGO aconsejan una terapia de intensidad moderada, con dosis fija y sin medidas adicionales. Es importante recordar, con el fin de individualizar el tratamiento, que existen estatinas que no requieran ajuste, como atorvastatina, en ningún estadio de la IR. Se debe considerar el grado de insuficiencia renal 4-5 en la fluvastatina (dosis a utilizar entre 20-40 mg), lovastatina (10-20 mg), pravastatina (10-20 mg), simvastatina (5-20 mg), pitavastatina (1-2 mg). En estadio 3, la dosis de rosuvastatina a utilizar es de 5-20 mg/día, y en estadio 4-5, la dosis máxima de rosuvastatina es de 10 mg^{8,134,136}.

La ezetimiba no requiere ajuste de dosis, y su eficacia terapéutica está demostrada. En caso de intolerancia a estatinas y/o no alcanzar objetivos con dosis máxima tolerada, los inhibidores de la PCSK9 no requieren ajuste en IRC moderada-severa. Las guías KDIGO recomiendan las estatinas en estos pacientes, pero dado el riesgo de interacciones, sugieren utilizar dosis bajas e incrementarlas con cautela, sobre todo cuando se administre ciclosporina. Si se cambia de tacrolimus a ciclosporina, la dosis de estatinas debe disminuirse.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia en la ERC debe basarse en cambios en el estilo de vida. No se recomiendan fibratos para disminuir el RCV y se desaconseja su uso si el filtrado glomerular < 15 ml/min¹³⁴. Los fibratos y los ácidos grasos omega-3 podrían ser considerados en los pacientes con niveles marcadamente elevados de triglicéridos en ayunas (> 500 mg/dl) para evitar el riesgo de pancreatitis^{144,145}. Por lo que respecta a los ácidos omega-3, hay evidencia de la reducción de los triglicéridos, pero no de los episodios CV y la mortalidad. Los ácidos omega-3, en general, son seguros, aunque pueden incrementar el sangrado en sujetos tratados con AAS/clopidogrel. Si los triglicéridos no se controlan con estatinas o fibratos, se puede añadir omega-3, una combinación segura y bien tolerada. Por último, recordar que la guía KDIGO aconseja el uso de antiagregantes en la ERC^{142,144}

Recomendaciones

- La metformina se considera razonablemente segura en pacientes con FG mayor de 30 ml/min/1,73 m².
- En general, en prevención primaria se recomienda tratar a los pacientes con ERC (estadios G3-G5, no en diálisis) con estatinas o estatina más ezetimiba.
- La PA a cifras menores de 140/90 mmHg; se sugiere PA menor de 130/80 mmHg cuando existe albuminuria

- Fibratos y los ácidos grasos omega-3 con niveles marcadamente elevados de los niveles de triglicéridos en ayunas (> 500 mg/dl).
- No se recomiendan fibratos para disminuir el RCV, y se desaconsejan si el filtrado glomerular < 15 ml/min.
- Antiagregantes en la ERC.

Diabetes en el anciano

La diabetes en el anciano suele seguir un curso asintomático y, por otro lado, la expresión clínica en el anciano es a menudo insidiosa y atípica. Las características del paciente anciano con diabetes presentan ciertas particularidades, como la presencia de una elevada heterogeneidad clínica, deterioro cognitivo, depresión o caídas y un mayor riesgo de morbimortalidad, entre otras, lo que condiciona el diagnóstico y el abordaje de la patología. Los ancianos con diabetes tienen más carga de comorbilidad que los no diabéticos, y también presentan más riesgo de depresión y de incapacidad funcional¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. En pacientes con DM mayores de 65 años debemos hacer un cribado anual para la detección temprana de deterioro cognitivo leve o demencia.

No existe acuerdo entre las diferentes guías en cuanto al objetivo de HbA1c en los pacientes ancianos, y los niveles de HbA1c oscilan entre el 7 y el 9%¹⁴⁶. Así, el *European Diabetes Working Party for Older People 2011*¹⁴⁹ aconseja un objetivo de HbA1c del 7-7,5% para pacientes ancianos sin complicaciones y del 7,6-8,5% para pacientes ancianos frágiles. Recientemente, la ADA/EASD recomienda que los objetivos glucémicos sean menos ambiciosos en ancianos con expectativa de vida corta, elevada morbilidad, polimedicación o alto riesgo de hipoglucemias, considerando aceptable una HbA1c entre el 7,6 y el 8,5%¹⁴⁶. Es importante la valoración nutricional con el fin de descartar riesgo de desnutrición que favorece el desarrollo de la sarcopenia, una condición que se asocia a deterioro funcional, riesgo de caídas y de institucionalización en ancianos, con especial cuidado en el paciente anciano con DM por riesgo de hipoglucemia y caída.

La metformina en el anciano sigue siendo la primera opción terapéutica, y las sulfonilureas son fármacos baratos y con amplia experiencia de uso. Su mayor inconveniente son las hipoglucemias, especialmente con glibenclamida, cuyo uso está desaconsejado en el anciano, y en caso de precisar la indicación de sulfonilureas, es preferible el empleo de gliclazida o glimepirida¹⁵⁰. Los inhibidores de la DPP-4 son bien tolerados y no favorecen la hipoglucemia en pacientes de riesgo, y algunos autores los señalan como segunda opción. Los análogos de insulina tienen menos riesgo de hipoglucemia que la insulina humana, como señalamos previamente. Los inhibidores de SGLT2 muestran una indicación en pacientes de alto riesgo con DM2 e IC, pero no se recomiendan en ancianos con enfermedad renal avanzada, y tampoco los agonistas de GLP1 en IR avanzada.

El control global de los FRCV es importante en los pacientes ancianos con diabetes, y de hecho proporciona una mayor reducción de la morbimortalidad que el propio control glucémico. El tratamiento antihipertensivo produce beneficios, incluso en ancianos de edad muy avanzada. En ancianos frágiles se acepta una PA de 150/90 mmHg, debiéndose evitar niveles < 120/70 mmHg¹⁵¹⁻¹⁵³. Se incrementa el peso de la evidencia a favor del uso de estatinas, de la misma forma

que para pacientes más jóvenes en prevención secundaria. En el anciano, los antiagregantes están indicados en prevención secundaria, mientras que en prevención primaria su uso es más controvertido y debería individualizarse. En síntesis, las recomendaciones de la ADA para adultos mayores con diabetes son consistentes con las pautas desarrolladas por la *American Geriatrics Society* (AGS). Ambas organizaciones recomiendan que los adultos mayores funcionales y cognitivamente intactos que tienen una expectativa de vida significativa reciban estrategias similares de reducción de riesgo de ECV como adultos más jóvenes¹.

Recomendaciones

- Objetivo de HbA1c en los pacientes ancianos: los niveles de HA1c oscilan entre el 7 y el 9%.
- En ancianos frágiles se acepta una PA de 150/90 mmHg, debiéndose evitar niveles < 120/70 mmHg.
- Los adultos mayores funcionales y cognitivamente intactos que tienen una expectativa de vida significativa deben recibir estrategias de reducción de riesgo de ECV similares a las de adultos más jóvenes

Diabetes e insuficiencia cardíaca

La DM y la cardiopatía isquémica son los más importantes factores de riesgo de generar IC. En el paciente con DM, los factores de riesgo independiente de desarrollar IC más comunes en los diabéticos son la cardiopatía isquémica y la HTA. La incidencia de IC es 2,5 veces mayor en pacientes diabéticos que en la población general. La presencia de IC en la población diabética tiene peor pronóstico y duplica el riesgo de sufrir un ingreso o fallecimiento por IC frente a la población general.

Se ha señalado que por cada reducción del 1% de la HbA1c disminuye un 16% el riesgo de desarrollar IC. Recientemente se han establecido tres categorías de IC en base a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): «FE reducida», FEVI < 40%; «FE moderada», FEVI 40-49%, y «FE preservada», FEVI ≥ 50%. Para prevenir y/o retrasar la IC, así como para mejorar la supervivencia en los DM con IC, se aconseja el tratamiento de la HTA, el uso de estatinas en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria, el uso de IECA en pacientes con disfunción VI asintomática y de betabloqueantes en disfunción VI asintomática e historia de IAM¹⁵⁴. El tratamiento de la IC clásicamente ha sido modificar el estilo de vida, y como tratamiento farmacológico de la IC con fracción de eyección reducida (IC-FER) se utilizan IECA o bien ARA II, si los primeros no son tolerados, betabloqueantes y antagonistas del receptor mineralocorticoideo, siempre que no exista contraindicación. Si el paciente persiste sintomático, se recomienda sustituir el IECA por sacubitril/valsartán¹⁵⁴. Los diuréticos se usan para mejorar síntomas y para mejorar la capacidad de ejercicio, y también si hay signos y/o síntomas de IC. Hoy día tenemos datos prometedores para un mejor manejo de la diabetes con hipoglucemiantes orales; así, los inhibidores SGLT2 están siendo la primera clase de agentes para mejorar la mortalidad CV y los resultados de la IC en individuos diabéticos con y sin IC establecida¹⁵⁵. Los análogos de GLP-1, como liraglutide y semaglutide, han mostrado una reducción de los eventos CV sin alterar la

hospitalización. Además, se debe valorar el efecto diferencial de cada inhibidor DPP-4 sobre el riesgo de IC¹⁵⁶⁻¹⁵⁹.

Recomendaciones

- Los inhibidores de SGLT2 están siendo la primera clase de agentes para mejorar la mortalidad CV y de la IC en individuos diabéticos con y sin IC establecida.
- Se debe valorar el efecto diferencial de cada inhibidor de DPP-4 y los análogos de GLP-1

Tratamiento global de los factores de riesgo cardiovascular: unidades de rehabilitación cardíaca y medicina vascular

Por todo lo expuesto, y dada la complejidad que está adquiriendo la valoración diagnóstica y terapéutica de las alteraciones metabólicas que constituyen la base patogénica de la ECV, es fundamental la inclusión de los especialistas en Endocrinología, Metabolismo y Nutrición en las unidades de rehabilitación cardíaca y unidades de patología vascular para el seguimiento de los pacientes con DM y cardiopatía isquémica, así como otras patologías macrovasculares asociadas. El tratamiento integral de la diabetes lo puso de manifiesto la estrategia del STENO-2, que destacó la importancia de la intervención multifactorial en la DM2 para conseguir una reducción marcada y duradera de la morbilidad y de la mortalidad asociadas. Desde entonces el enfoque de la diabetes es multifactorial, destacando el papel de este enfoque multidisciplinar con una mejor prevención CV en los pacientes con diabetes⁵⁶. La participación del especialista en Endocrinología, con especial conocimiento del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y nutrición, de la educación dietética, reducción de peso, ejercicio físico, tabaquismo, reducción de los niveles de HbA1c, elección del tratamiento para la HTA, obesidad, estudio del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteico, antiagregación plaquetaria y valoración de la insulinoresistencia, contribuirá a mejorar el tratamiento global de DM con elevado riesgo CV y comorbilidades asociadas y a enriquecer con sus conocimientos específicos de la especialidad estas unidades de patología vascular^{160,161}, no solo participando en la actividad asistencial sino también colaborando con la docencia y la investigación en campo del riesgo CV.

Recomendaciones

- La integración del especialista en Endocrinología, Metabolismo (diabetes-lípidos) y Nutrición en las unidades de rehabilitación cardíaca y unidades de patología vascular es fundamental para el seguimiento de los pacientes con DM y cardiopatía, con la utilización de los inhibidores selectivos de la SGLT2 por sus efectos beneficiosos.

Otros factores de riesgo cardiovascular emergentes

La alteración del sueño reparador, las alteraciones de los genes reguladores del ritmo circadiano, así como la esteatosis hepática, se están asociando cada vez más con el riesgo

de ECV y con la DM. El nivel sociocultural es otro FRCV al que cada día se le concede más peso en el desarrollo de la diabetes y el RCV. Es de destacar el papel de la vitamina D: se ha señalado la disminución de la PA en mujeres suplementadas con vitamina D, así con la insulinoresistencia caracterizada por el hiperinsulinismo; en los pacientes obesos con deficiencia de vitamina D y mayor riesgo de DM2 es importante destacar el papel de la microbiota intestinal, tanto en el desarrollo de la DM como de su RCV¹⁶¹⁻¹⁶³. Debemos mencionar el papel de la hiperhomocisteinemia por su efecto trombogénico, sin olvidar que el uso de metformina puede disminuir los niveles de vitamina B₁₂ y reducir la reciclación de la homocisteína a metionina y, por tanto, elevar los niveles plasmáticos de homocisteína¹⁶⁴. Es importante definir el papel de los marcadores no tradicionales, es decir, el papel de la lipoproteína(a) sin tratamiento específico, aunque los inhibidores de la PCSK9 disminuyen un 20% sus niveles, así como la proteína C reactiva como marcador inflamatorio de RCV, pero también es necesaria la confirmación y definir nuevos biomarcadores de RCV^{101,165}, así como futuras asociaciones terapéuticas SGLT2 e IECA o ARA II para el retraso y enlentecimiento de la progresión de la IR en el diabético.

Recomendaciones

- Vitamina D > 30 ng/ml (valorar tratamiento farmacológico por debajo de 30 según la edad, la época de año y los niveles previos).
- Tratar con suplementación farmacológica con niveles por debajo de 20 ng/ml. Monitorizar al inicio y anualmente la vitamina B₁₂ y el ácido fólico en los DM, especialmente si están en tratamiento con metformina.

Conclusiones

El control de los FRCV previene el desarrollo de la ECV y/o lo retrasa en el tiempo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos demuestran de forma contundente un deficiente control de estos en los pacientes con DM2. Es aconsejable utilizar el procediendo diagnóstico más asequible para cada paciente, así como planificar la estrategia terapéutica de forma individualizada. La dieta mediterránea y el ejercicio aeróbico son beneficiosos en el diabético, facilitando el control de los FRCV y la consecución de los objetivos terapéuticos. En base a las evidencias disponibles, no son necesarios los suplementos de antioxidantes ni vitaminas si no existen deficiencias. La CB parece ser cada vez más eficiente, disminuyendo a corto y a largo plazo las comorbilidades y complicaciones de la DM y revirtiendo la enfermedad en un número significativo de pacientes con DM2 y obesidad. Se debe intentar conseguir la mayor adherencia terapéutica de los pacientes, así como una mayor implicación y objetivos más realistas de las guías, individualizando el tratamiento y sus objetivos para adaptarlos a las características del paciente. Un nivel de HbA1c en torno a 6,5% puede individualizarse según la edad y el riesgo de hipoglucemia, pudiéndose aceptar niveles de HbA1c del 8,5%. La metformina es el primer fármaco, y los SGLT2 y los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 pueden valorarse como segunda opción en pacientes con RCV, e incluso como primera opción según el RCV. La PA debe

ser menor de 140/90 mmHg, con niveles de cLDL según el RCV; las estatinas son la primera opción, añadiendo ezetimiba para alcanzar objetivos de cLDL según el RCV; si no se alcanzan por dosis máximas toleradas y/o por intolerancia a las estatinas, utilizar los inhibidores de PCSK9. Se aconseja el uso de AAS en prevención secundaria (75-162 mg/día). En el paciente diabético con riesgo de IC se hace hincapié en el uso del tratamiento con un inhibidor del SGLT2. La edad no es contraindicación para el tratamiento de los FRCV, debiéndose individualizar en cada caso. En los pacientes con DM mayores de 65 años debemos hacer un cribado anual para la detección temprana de deterioro cognitivo leve o demencia y facilitar la adherencia al tratamiento. Es fundamental valorar la incorporación de un especialista en Endocrinología y Nutrición en las unidades de rehabilitación cardiaca: la complejidad de la correcta valoración diagnóstica y terapéutica de las alteraciones metabólicas que constituyen la base patogénica de la ECV hace que el papel de un profesional con avanzadas competencias en el manejo de tales alteraciones sea cada vez más necesario para mejorar el control cardiometabólico de los pacientes con DM2 y alcanzar los objetivos terapéuticos del mayor número posible de FRCV.

Bibliografía

1. Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. ADA Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl. 1:S1–153.
2. Arrieta F, Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez D, Magaña A, Piñera M, Iglesias P, et al., Study Group on Diabetes Estimation of the economic and health impact of complications of type 2 diabetes mellitus in the autonomous community of Madrid (Spain). *Endocrinol Nutr*. 2014;61:193–201.
3. Pantoja T, Strain H, Valenzuela L. Guías de práctica clínica en atención primaria: Una evaluación crítica. *Rev Med Chile*. 2007;135:1282–90.
4. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes - Mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133:2459–502.
5. Arrieta F, Salinero M, Piñera M, Botella-Carretero JI, Iglesias P, Abanadas JC, et al. Estudio descriptivo de la evolución clínico-asistencial de la población con diabetes tipo 2 en la Comunidad de Madrid. Estudio de seguimiento diabético tipo 2 (ESD2). *Av Diabetol*. 2011;27:53–6.
6. Roca-Rodríguez MM, Carral-San Laureano F, Baena-Nieto G, Aguilar-Diosdado M. Evaluación del grado de consecución de objetivos de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:434–9.
7. Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Diabetes Mellitus and cardiovascular risk. Recommendations of the Working Group of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease of the Spanish Diabetes Society 2009. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:220–6.
8. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Tébar FJ, Ortega E, Nubiola A, et al., Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Diabetes mellitus and cardiovascular risk: Working group recommendations of Diabetes and Cardiovascular Disease of the Spanish Society of Diabetes (SED, 2015). *Aten Primaria*. 2016;48:325–36.
9. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Tébar FJ, Ortega E, Nubiola A, et al., Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Diabetes mellitus and cardiovascular risk. Working group

- recommendations of Diabetes and Cardiovascular Disease of the Spanish Society of Diabetes (SED, 2015). *Clin Investig Arterioscler.* 2015;27:181–92.
10. Wing R, Lang W, Wadden T, Safford M, Knowler W, Breton A, et al., The Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;34:1481–6.
 11. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al., Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:145–54.
 12. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:5–13.
 13. Cawood AL, Elia M, Sharp SK, Stratton RJ. Malnutrition self-screening by using MUST in hospital outpatients: Validity, reliability, and ease of use. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:1000–7.
 14. de Ulíbarri Pérez JI, Fernández G, Rodríguez Salvanés F, Díaz López AM. Nutritional screening; control of clinical undernutrition with analytical parameters. *Nutr Hosp.* 2014;29:797–811.
 15. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al., for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279–90.
 16. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160:1–10.
 17. Buil-Cosiales P, Toledo E, Salas-Salvadó J, Zazpe I, Farràs M, Basterra-Gortari FJ, et al., PREDIMED investigators. Association between dietary fibre intake and fruit, vegetable or whole-grain consumption and the risk of CVD: Results from the PREVENCIÓN con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) trial. *Br J Nutr.* 2016;116:534–46.
 18. Nagasawa Y, Shinke T, Toh R, Ishida T, Otake H, Takaya T, et al. The impact of serum trans fatty acids concentration on plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: Assessment via optical coherence tomography. *Atherosclerosis.* 2017;265:312–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.922>.
 19. Livesey G, Taylor R, Livesey H, Liu S. Is there a dose-response relation of dietary glycemic load to risk of type 2 diabetes? Meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:584–96.
 20. Yu D, Shu XO, Li H, Xiang YB, Yang G, Gao YT, et al. Dietary carbohydrates, refined grains, glycemic load, and risk of coronary heart disease in Chinese adults. *Am J Epidemiol.* 2013;178:1542–9.
 21. Martínez-Abundis E, Méndez-del Villar M, Pérez-Rubio KG, Zuñiga LY, Cortez-Navarrete M, Ramírez-Rodríguez A, et al. Novel nutraceutical therapies for the treatment of metabolic syndrome. *World J Diabetes.* 2016;7:142–52.
 22. Dahlberg CJ, Ou JJ, Babish JG, Lamb JJ, Eliason S, Brabazon H, et al. A 13-week low glycemic load diet and lifestyle modification program combining low glycemic load protein shakes and targeted nutraceuticals improved weight loss and cardiometabolic risk factors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;11:1–12.
 23. Spigoni V, Aldigeri R, Antonini M, Micheli MM, Fantuzzi F, Fratter A, et al. Effects of a new nutraceutical formulation (berberine, red yeast rice and chitosan) on non-HDL cholesterol levels in individuals with dyslipidemia: Results from a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Int J Mol Sci.* 2017;18, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18071498>, pii: E1498.
 24. Alphonse PA, Ramprasath V, Jones PJ. Effect of dietary cholesterol and plant sterol consumption on plasma lipid responsiveness and cholesterol trafficking in healthy individuals. *Br J Nutr.* 2017;117:56–66.
 25. Mahalle N, Garg MK, Naik SS, Kulkarni MV. Association of dietary factors with severity of coronary artery disease. *Clin Nutr ESPEN.* 2016;15:75–9.
 26. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:873–934.
 27. Cordero A, Masiá MD, Galve E. Ejercicio físico y salud. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:748–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.007>.
 28. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzok PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012;380:219–29.
 29. Nelson ME, Rejeski J, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116:1094–105.
 30. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;147:357–69.
 31. Umpierrez D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:1790–9.
 32. Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, Snoek FJ, Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2017;34:1508–20.
 33. Chima CC, Salemi JL, Wang M, Mejia de Grubb MC, Gonzalez SJ, Zoorob RJ. Multimorbidity is associated with increased rates of depression in patients hospitalized with diabetes mellitus in the United States. *J Diabetes Complications.* 2017;31:1571–9.
 34. Hessler D, Fisher L, Glasgow RE, Strycker LA, Dickinson LM, Arian PA, et al. Reductions in regimen distress are associated with improved management and glycemic control over time. *Diabetes Care.* 2014;37:617–24.
 35. Lee CS, Tan JHM, Sankari U, Koh YLE, Tan NC. Assessing oral medication adherence among patients with type 2 diabetes mellitus treated with polytherapy in a developed Asian community: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017;7:e016317, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016317>.
 36. Jowett S, Barton P, Roalfe A, Fletcher K, Hobbs FDR, McManus RJ, et al. Cost-effectiveness analysis of use of a polypill versus usual care or best practice for primary prevention in people at high risk of cardiovascular disease. *PLoS One.* 2017;12:e0182625, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0182625>.
 37. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:1–78.
 38. Alhabib S, Aldraimly M, Alfarhan A. An evolving role of clinical pharmacists in managing diabetes: Evidence from the literature. *Saudi Pharm J.* 2016;24:441–6.
 39. Lam JCM, Lai AYK, Tam TCC, Yuen MMA, Lam KSL, Ip MSM. CPAP therapy for patients with sleep apnea and type 2 diabetes mellitus improves control of blood pressure. *Sleep Breath.* 2017;21:377–86.
 40. Zhu B, Ma C, Chaiard J, Shi C. Effect of continuous positive airway pressure on glucose metabolism in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-017-1554-x>.

41. Kaisar MA, Villalba H, Prasad S, Liles T, Sifat AE, Sajja RK, et al. Offsetting the impact of smoking and e-cigarette vaping on the cerebrovascular system and stroke injury: Is metformin a viable countermeasure? *Redox Biol.* 2017;13:353–62.
42. Kaisar MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology.* 2016;365:67–75.
43. Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: Meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol.* 2013;167:342–50.
44. Akter S, Goto A, Mizoue T. Smoking and the risk of type 2 diabetes in Japan: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol.* 2017;27:553–61.
45. McNeely MJ, Shofer JB, Leonetti DL, Fujimoto WY, Boyko EJ. Associations among visceral fat, all-cause mortality, and obesity-related mortality in Japanese Americans. *Diabetes Care.* 2012;35:296–8.
46. Piñera MJ, Arrieta FJ, Alcaraz-Cebrián F, Botella-Carretero JI, Calañas A, Balsa JA, et al. Influencia de la pérdida de peso en la evolución clínica, metabólica y psicológica de los pacientes con sobrepeso u obesidad. *Nutr Hosp.* 2012;27:1480–8.
47. Svane MS, Madsbad S. Bariatric surgery — Effects on obesity and related co-morbidities. *Curr Diabetes Rev.* 2014;10:208–14.
48. Keating CL, Peeters A, Swinburn BA, Carter R, Moodie ML. Pharmaceutical utilisation and costs before and after bariatric surgery. *Int J Obes (Lond).* 2013;37:1467–72.
49. Rubio MA, Monereo S, Lecube A, Resa J, Masdevall C, de la Cruz F, et al. Posicionamiento de las sociedades SEEN-SECO-SEEDO-SEED sobre la cirugía metabólica en la diabetes mellitus tipo-2. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:547–8.
50. Musella M, Apers J, Rheinwalt K, Ribeiro R, Manno E, Greco F, et al. Efficacy of bariatric surgery in type 2 diabetes mellitus remission: The role of mini gastric bypass/one anastomosis gastric bypass and sleeve gastrectomy at 1 year of follow-up. A European survey. *Obes Surg.* 2016;26:933–40.
51. Ngiam KY, Lee WJ, Lee Y-C, Cheng A. Efficacy of metabolic surgery on HbA1c decrease in type 2 diabetes mellitus patients with BMI < 35 kg/m²—a review. *Obes Surg.* 2014;24:148–58.
52. Mas-Lorenzo A, Benaiges D, Flores-le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A, et al., On Behalf of the Obemarg Group. Impact of different criteria on type 2 diabetes remission rate after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24:1881–7.
53. UK Prospective Diabetes Study. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837–53.
54. Gaude P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H, Pedersen O. Multifactorial interventions and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383–93.
55. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al., ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
56. Vaag AA. Glycemic control and prevention of microvascular and macrovascular disease in the Steno 2 study. *Endocr Pract.* 2006;12 Suppl 1:89–92.
57. Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 Update. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:2020–6.
58. Stailey M, Conway SE. Review of the next generation of long-acting basal insulins: Insulin Degludec and insulin Glargine. *Consult Pharm.* 2017;32:42–6.
59. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al., DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:723–32.
60. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
61. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1526–34.
62. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A, D&CVD EASD Study Group. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:139.
63. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015;75:3359.
64. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:783–94.
65. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care.* 2015;38:1638–42.
66. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376:2300–2.
67. Scheen AJ. Pharmacokinetic characteristics and clinical efficacy of an SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor combination therapy in type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:703–18.
68. Kosiborod M. Following the LEADER — why this and other recent trials signal a major paradigm shift in the management of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31:517–9.
69. Cutshall BT, Twilla JD, Olinger AS, Oliphant CS. A review on cardiovascular effects of newer hypoglycaemic medications. *Ann Med.* 2017;49:603–12.
70. 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.
71. 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.
72. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232–42.
73. Frias JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): A 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:1004–16.
74. Standl E, Schnell O. DPP-4 inhibitors and risk of heart failure EXAMINED. *Lancet.* 2015;385:2022–202.
75. Zhong J, Maiseyue A, Davis SN, Rajagopalan S. DPP4 in cardiometabolic disease: Recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition. *Circ Res.* 2015;116:1491–504.
76. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–26.
77. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385:2067–76.

78. Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: A review of clinical trial results across drug classes. *Am J Med.* 2017;130 6 Suppl:S18–29.
79. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al., EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28;377:1228–39.
80. Carey RM, Whelton PK. The 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline: A Resource for Practicing Clinicians. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):359–60.
81. 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.
82. Barnes TL, Crandell JL, Bell RA, Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Liese AD. Change in DASH diet score and cardiovascular risk factors in youth with type 1 and type 2 diabetes mellitus: The SEARCH for diabetes in youth study. *Nutr Diabetes.* 2013;3:e91, <http://dx.doi.org/10.1038/nutd.2013.32>.
83. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2006;47:296–308.
84. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507–20.
85. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al., Task Force Members 2016. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies. *Eur Heart J.* 2016;37:2315–81.
86. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al., Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – summary. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11:133–73.
87. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart.* 2014;100 Suppl 2:ii1–67, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305693>.
88. Bangalore S, Fakheri 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, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i438>.
89. Rossen NB, Knudsen ST, Fleischer J, Hvas AM, Ebbelhøj E, Poulsen PL, et al. Targeting nocturnal hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension.* 2014;64:1080–7.
90. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281–357.
91. Lopez-Jaramillo P, Sanchez R, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra-Carrillo JZ, et al., On behalf of the Latin America Expert Group. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2013;31:223–38.
92. Natarajan N, Putnam W, van Aarsen K, Beverley Lawson K, Burge F. Adherence to antihypertensive medications among family practice patients with diabetes mellitus and hypertension. *Can Fam Physician.* 2013;59:e93–100.
93. Abughosh SM, Wang X, Serna O, Henges C, Masilamani S, Essien EJ, et al. A pharmacist telephone intervention to identify adherence barriers and improve adherence among nonadherent patients with comorbid hypertension and diabetes in a Medicare advantage plan. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22:63–73.
94. González-Gómez S, Meléndez-Gómez MA, López-Jaramillo P. Fixed dose combination therapy to improve hypertension treatment and control in Latin America. *Arch Cardiol Mex.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.06.001>.
95. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459–72.
96. De Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2015;351:h3978, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3978>.
97. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2960–84.
98. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143–421.
99. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, d'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129 25 Suppl 2:S49–73.
100. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MÁ, Alegria Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al., Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y de la Sociedad Española de Cardiología. Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology Position Statement on Dyslipidemia Management: Differences between the European and American Guidelines. *Clin Investig Arterioscler.* 2015;27:36–44.
101. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2017 executive summary. *Endocr Pract.* 2017;23:207–38.
102. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al., IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J.* 2016;37:3576–84.
103. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:353–61.
104. Anguita Sánchez M, Castro Conde A, Cordero Fort A, García-Moll Marimón X, Gómez Doblaz JJ, González-Juanatey JR, et al. Necesidades no cubiertas con el tratamiento hipolipemiante

- oral: documento de posición de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1083–7.
105. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
 106. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy S.M., Sattar N. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8 3 Suppl:S17–29.
 107. Park ZH, Juska A, Dyakov D, Patel RV. Statin-associated incident diabetes: A literature review. *Consult Pharm*. 2014;29:317–34.
 108. Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, Nordestgaard BG, Kastelein JJ, Ridker PM. On treatment non-HDL cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: The JUPITER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1521–8.
 109. Lawler PR, Akinkuolie AO, Chu AY, Shah SH, Kraus WE, Craig D, et al. Atherogenic lipoprotein determinants of cardiovascular disease and residual risk among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005549, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.005549>.
 110. Gouni-Berthold I. The efficacy of anti-PCSK9 antibodies: Results from recent trials. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:9–18.
 111. McKenney JM. Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies. *J Clin Lipidol*. 2015;9:170–86.
 112. Evolocumab (Repatha)—a second PCSK9 inhibitor to lower LDL-cholesterol. *JAMA*. 2015;314:2298–9.
 113. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–22.
 114. El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, McKenney JM, Cariou B, Lecorps G, et al. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe over 2 years (from ODYSSEY COMBO II). *Am J Cardiol*. 2017;120:931–9.
 115. Cariou B, Leiter LA, Müller-Wieland D, Bigot G, Colhoun HM, del Prato S, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Metab*. 2017;43:453–9.
 116. Agouridis AP, Rizos CV, Elisaf MS, Filippatos TD. Does combination therapy with statins and fibrates prevent cardiovascular disease in diabetic patients with atherogenic mixed dyslipidemia? *Rev Diabet Stud*. 2013;10:171–90.
 117. Sacks FM. The relative role of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease: Evidence from largescale statin and fibrate trials. *Am J Cardiol*. 2001;88, 14N-18N.
 118. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: Spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:125, <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-125>.
 119. Ju HB, Zhang FX, Wang S, Song J, Cui T, Li LF, et al. Effects of fenofibrate on inflammatory cytokines in diabetic retinopathy patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7671, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000007671>.
 120. Skolnik N, Jaffa FM, Kalyani RR, Johnson E, Shubrook JH. Reducing CV risk in diabetes: An ADA update. *J Fam Pract*. 2017;66:300–8.
 121. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;23:169–83.
 122. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, 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. *Diabetes Care*. 2010;33:402–1395.
 123. Lattanzio S, Santilli F, Liani R, Vazzana N, Ueland T, di Fulvio P, et al. Circulating dickkopf-1 in diabetes mellitus: Association with platelet activation and effects of improved metabolic control and low-dose aspirin. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001000, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.001000>.
 124. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
 125. Degrauwe S, Pilgrim T, Aminian A, Noble S, Meier P, Iglesias JF. Dual antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Open Heart*. 2017;4:e000651, <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2017-000651>.
 126. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164>.
 127. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2732–40.
 128. Patti G, Cavallari I, Antonucci E, Calabrò P, Cirillo P, Gresele P, et al. Prevalence and predictors of dual antiplatelet therapy prolongation beyond one year in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2017;12:e0186961, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186961>.
 129. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez Mañas L, European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*. 2011;37 Suppl 3: S27–38.
 130. Burgess SN, Mussap CJ, French JK. Management of acute coronary syndromes in patients with diabetes: Implications of the FREEDOM trial. *Clin Ther*. 2013;35:1069–75.
 131. Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: A systematic review. *JAMA*. 2013;310:2086–95.
 132. Lee G, Oh SW, Hwang SS, Yoon JW, Kang S, Joh HK, et al. Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0177646, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177646>.
 133. Alcázar R, Portolés JM, Egocheaga I, Lobos JM, Rosado J, Arrieta F, et al. Recomendaciones sobre la detección, seguimiento y criterios de derivación de la enfermedad renal crónica en el ámbito de la Comunidad de Madrid. *Médicos de familia*. 2011;13:9–16.
 134. Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, et al. Chronic kidney disease and dyslipidaemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:22–35.
 135. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2015;33:97–111, <http://dx.doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>.
 136. Iglesias P, Heras M, Díez JJ. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. *Nefrología*. 2014;34:285–92.
 137. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH. 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. *Diabetes Care*. 2015;38: 1777–803.

138. Kamiya HA. systematic review of the benefits and harms of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2017;21:72–83.
139. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:444–56.
140. Baigent C, Landray MJ, Reith 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.
141. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in CKD: Summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85:1303–9.
142. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. CD007784.
143. Chung CM, Lin MS, Chang CH, Cheng HW, Chang ST, Wang PC, et al. Moderate to high intensity statin in dialysis patients after acute myocardial infarction: A national cohort study in Asia. *Atherosclerosis.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.018>.
144. Davidson MH, Phillips AK, Kling D, Maki KC. Addition of omega-3 carboxylic acids to statin therapy in patients with persistent hypertriglyceridemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;4:1–10.
145. U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.
146. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita J, Rodríguez L, González-Sarmiento E, et al., en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc).* 2014;142:89–90.
147. Macdonald GC, Campbell LV. Mental illness: The forgotten burden on diabetes populations? *Lancet.* 2016;388:561.
148. Weinger K, de Groot M, Cefalu WT. Psychosocial research and care in diabetes: Altering lives by understanding attitudes. *Diabetes Care.* 2016;39:2122–5.
149. Paolisso G, Sinclair AJ. Effective clinical practice for older people with type 2 diabetes. Glucose regulation is important but other strategies also need to be included. *J Nutr Health Aging.* 2010;14:3–4.
150. Arrieta FJ, Calvo MJ, Pérez A, Saavedra P, Cordobés FJ, Cabral R, et al. Prevalencia y consumo de medicación en diabetes mellitus en la comunidad de Madrid. *Rev Clin Esp.* 2006;206:117–21.
151. Moreno G, Mangione CM. Management of cardiovascular disease risk factors in older adults with type 2 diabetes mellitus: 2002-2012 literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:2027–37.
152. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: A meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart.* 2014;100:317–23.
153. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, Joly L, Grodzicki T, Rajkumar C, et al. Polypharmacy in the aging patient: Management of hypertension in octogenarians. *JAMA.* 2015;314:170–80.
154. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975.
155. Trang A, Aguilar D. Treating disease mechanisms in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Curr Heart Fail Rep.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1007/s11897-017-0371-7>.
156. Krittanawong C, Xanthopoulos A, Kitai T, Branis N, Zhang H, Kukin M. DPP-4 inhibitors and heart failure: A potential role for pharmacogenomics. *Heart Fail Rev.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-017-9655>.
157. Kongwatcharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Chaiyakunapruk N. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2016;211:88–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.146>.
158. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, Baig F, Choy AM, McCrimmon RJ, et al. Renal and cardiovascular effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in combination with loop diuretics in diabetic patients with chronic heart failure (RECEDE-CHF): Protocol for a randomised controlled double-blind cross-over trial. *BMJ Open.* 2017;7:e018097, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018097>.
159. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al., ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: The European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39:763–816.
160. Vázquez Martínez C, Arrieta Blanco FJ, Botella Carretero JI, Zamarrón Cuesta I, Alcaraz Cebrián F, Balsa Barro JA, et al. Manejo práctico de la obesidad en la enfermedad cardiovascular. En: Maroto Monte LM, editor. *Rehabilitación cardiaca.* Sociedad Española de Cardiología; 2009. p. 61–90.
161. Lee P. PTH-vitamin D-glycemia interactions reloaded. *Diabetes.* 2014;63:3593–5.
162. Rai V, Agrawal DK. Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:1039–59.
163. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: The role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017;7:54, <http://dx.doi.org/10.1186/s13578-017-0183-1>.
164. Llanes R, Arrieta F. Diabetes y vitamina B₁₂: una relación de riesgo. *Diabetes News.* 2014;1:32–4.
165. Corella D, Ordoñas JM. Basic concepts in molecular biology related to genetics and epigenetics. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:744–53.