

Autores

Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes

J.F. Ascaso, E. Aguillo, F. Calvo, R. Carmena, D. Cepero, J.M. Ibarra, J. Navarro, J. Pedro-Botet, J.J. Alemán, E. Álvarez, D. Araujo, F.J. Arrieta, A.L. Becerra, F. Carramiñana, P. Conthe, F. Escobar-Jiménez, R. Gabriel, J.A. García Arnes, A. Goday, D. Gómez Reyes, O. González-Albarrán, J.M. González Clemente, C. Hernández Herrero, A. Hernández Mijares, E. Herrera, M. Maciá, J.J. Mediavilla, A. Meoro, O. Moreno, J.M. Pou, G Piédrola, J.T. Real, P. Segura, M. Serrano Ríos, J. Soriano, A. Vicente

Documento de Consenso

Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular

Recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes, 2009

Diabetes mellitus and cardiovascular risk. Recommendations of the Working Group of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease of the Spanish Diabetes Society, 2009

Riesgo cardiovascular

Los sujetos con diabetes tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 2-4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo, riesgo que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de riesgo cardiovascular. En este sentido, las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70-80% de todas las causas de muerte en los sujetos con diabetes, y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas. Las características de las lesiones arteriosclerosas en los sujetos diabéticos son: desarrollo más rápido y precoz, afectación más generalizada y grave, mayor frecuencia de placas inestables, incidencia similar en ambos

sexos y mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica. Las principales manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, la arteriosclerosis obliterante de las extremidades inferiores, la afectación de las arterias renales y la aórtica. El riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular y global también están aumentado en los pacientes con síndrome metabólico y en situación de prediabetes, oscilando este riesgo entre 1,5 y 2 veces superior a la población general.

Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso^{1,2} apoyan que la diabetes, en general, debe ser considerada una situación de alto riesgo cardiovascular, fundamentalmente la diabetes tipo 2 con otros factores de riesgo cardiovascular y la mayoría de los pacientes diabéticos tras 10 años del diagnóstico. Además, la diabetes debe considerarse de muy alto riesgo cardiovascular en las siguientes situaciones: enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, resistencia a la insulina y síndrome metabólico con 4 o 5 componentes, presencia de múltiples factores de riesgo como dislipemia, hipertensión arterial y tabaquismo o existencia de insuficiencia renal o de albuminuria.

Fecha de recepción: 3 de agosto 2009

Fecha de aceptación: 22 de septiembre 2009

Correspondencia:

J.F. Ascaso. Departamento de Medicina. Universitat de València. Avda. Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia. Correo electrónico: ascaso@uv.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

AAS: ácido acetilsalicílico; AGL: ácidos grasos libres; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; c-HDL: colesterol HDL; c-LDL: colesterol LDL; c-NO-HDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; IR: insulinorresistencia; PA: presión arterial; SM: síndrome metabólico.

Principales factores de riesgo cardiovascular en la diabetes (tabla 1)

Dislipemia

La dislipemia diabética se caracteriza por la asociación de hipertrigliceridemia por aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de los niveles de c-HDL, aumento leve-moderado de la concentración de c-LDL, aumento del índice CT/c-HDL, predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de la apolipoproteína (apo) B y del índice apolipoproteínas B/A1, aumento de los ácidos grasos libres y aumento de partículas residuales.

Hay importantes evidencias epidemiológicas para afirmar que existe una relación directa entre la dislipemia, fundamentalmente hipercolesterolemia y aumento del c-LDL, y la enfermedad arteriosclerosa en la población general y en la diabética. Sin embargo, el riesgo está directamente relacionado con el número de partículas aterogénicas, que pueden ser estimadas de forma indirecta por el c-NO-HDL, colesterol que es vehiculado por las partículas aterogénicas, o por los niveles plasmáticos de la apo B, recordando que cada partícula aterogénica contiene una molécula de apo B. Hay evidencias epidemiológicas y clínicas para considerar que la apo B es superior al colesterol para predecir el riesgo cardiovascular y para el seguimiento de la eficacia de la terapia hipolipemiente. Por otro lado, el riesgo de aterosclerosis, enfermedad vascular, es inversamente proporcional al c-HDL o mejor a la apo A1, principal apolipoproteína de las HDL. Por ello, algunos autores indican que los índices CT/c-HDL o apo B/apo A1 son superiores, en los sujetos sin enfermedad cardiovascular y en aquellos con diabetes, para establecer el riesgo cardiovascular relacionado con las lipoproteínas plasmáticas³.

La prevalencia de dislipemia es 2-3 veces más frecuente en la población con diabetes que en la que no diabética, aproximadamente del 40-60%⁴. Si bien la elevación de c-LDL es el principal factor pronóstico de riesgo vascular en la diabetes, el c-HDL y los triglicéridos son también

factores de riesgo cardiovascular que contribuyen de forma decisiva al elevado riesgo cardiovascular de la diabetes. Por dicho motivo, las principales recomendaciones de práctica clínica en el manejo de la dislipemia diabética enfatizan, una vez conseguido el objetivo terapéutico primario en c-LDL, la necesidad de alcanzar los objetivos secundarios en términos de c-HDL y triglicéridos para intentar disminuir el riesgo cardiovascular residual.

Los principales estudios de prevención cardiovascular han demostrado que el tratamiento hipolipemiente comporta una reducción del riesgo cardiovascular del 25-55%, con una favorable relación coste-beneficio. Un reciente metaanálisis⁵ ha señalado que el tratamiento intensivo de la dislipemia diabética con estatinas reduce la mortalidad vascular un 13%, los episodios coronarios un 22% y el ictus un 21%. Además, evidenció que por cada 1 mmol (39 mg/dL) de disminución de la concentración de c-LDL hay un descenso proporcional del 21% en la tasa de episodios cardiovasculares graves, de forma similar a lo constatado en la población sin diabetes, con importante beneficio coste-eficacia^{6,7}. En la diabetes, el tratamiento intensivo de la dislipemia reduce las muertes cardiovasculares un 17-50%, la mortalidad total un 12-40%, los episodios coronarios un 24-40% y los ictus un 27-40%⁸.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) en los sujetos con diabetes es muy frecuente, con una prevalencia superior al 60%. Los estudios de intervención sobre la hipertensión en la diabetes han evidenciado una importante reducción (32-44%) de la morbilidad cardiovascular, tanto para las manifestaciones coronarias como para las cerebrovasculares. Cifras de presión arterial (PA) sistólica ≥ 130 mmHg o ≥ 80 mmHg de diastólica se consideran factores de riesgo en la diabetes. En aquellos sujetos con proteinuria o insuficiencia renal, las cifras recomendadas son aún menores: sistólica < 120 mmHg y diastólica < 75 mmHg⁹.

El descenso de la PA ha constatado claros beneficios en la disminución del riesgo cardiovascular y de la nefropatía diabética. El tratamiento intensivo de la HTA

Tabla 1. Principales factores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes

Generales

- Dislipemia
- \uparrow c-LDL (\uparrow c-NO-HDL)
- \uparrow TG
- \downarrow c-HDL
- \uparrow CT/c-HDL
- \uparrow Apo B
- \uparrow Apo B/apo A1
- Predominio de LDL pequeñas y densas
- Acúmulo de partículas residuales
- Hipertensión arterial
- Tabaquismo

Propios y más frecuentes de la diabetes

- Hiperglucemia
- Tiempo de evolución de la diabetes
- Glucosilación de lipoproteínas
- Aumento del estrés oxidativo
- Insulinorresistencia y síndrome metabólico
- Alteraciones de la coagulación
- Disfunción endotelial
- Inflamación crónica
- Microalbuminuria
- Insuficiencia renal

en la diabetes reduce significativamente las complicaciones cardiovasculares: complicaciones diabéticas en un 24%, muertes relacionadas con la diabetes en un 32%, ictus en un 44%, insuficiencia cardíaca en un 56% y complicaciones microvasculares en un 37%.

Los diuréticos tiazídicos, los betabloqueadores, los IECA, los ARA II y los calcioantagonistas son útiles para reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular y de accidente cerebrovascular en los pacientes con diabetes. Los tratamientos fundamentados en los IECA o en los ARA II influyen de manera favorable en la progresión de la nefropatía diabética y disminuyen la albuminuria¹⁰.

Hiperglucemia

La hiperglucemia, *per se*, es un factor de riesgo de enfermedad micro y macrovascular. La hiperglucemia, tanto en situación de ayuno como posprandial, es responsable de modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La

Tabla 2. Diagnóstico del síndrome metabólico

	NCEP-ATP III	OMS	IDF 2005	AHA 2005
Criterios diagnósticos	Tres de los criterios abajo mencionados	Hiper glucemia o IR (HOMA) más dos criterios de los abajo mencionados	Obesidad abdominal más dos criterios	Tres de los abajo mencionados
Obesidad	PC >102 V y >88 M	ICC >0,9 V o 0,85 M o IMC \geq 30	Criterio mayor PC \geq 94 V o \geq 80 M	PC >102 V y >88 M
Glucosa plasmática	\geq 110 mg/dL	\geq 110 mg/dL o IR	\geq 100 mg/dL o diagnóstico previo de DM	\geq 100 mg/dL o tratamiento hipoglucemiante
TG plasma	\geq 150 mg/dL	\geq 150 mg/dL	\geq 150 mg/dL con tratamiento específico	\geq 150 mg/dL con tratamiento específico
c-HDL	<40 mg/dL en V o <50 mg/dL en M	<35 mg/dL en V o <39 mg/dL en M	<40 mg/dL en V o <50 mg/dL en M o en tratamiento específico	<40 mg/dL en V o <50 mg/dL en M o en tratamiento específico
PA	\geq 130/85 mmHg	\geq 140/90 mmHg o tratamiento previo	\geq 130/85 mmHg o con tratamiento hipotensor	\geq 130 mmHg o \geq 85 mmHg o con tratamiento hipotensor
Microalbuminuria	No incluido	Albúmina/creatinina >30	No incluido	No incluido

AHA: American Heart Association; c-HDL: colesterol HDL; HOMA: modelo de homeostasis de la glucosa-insulinorresistencia; ICC: índice cintura cadera; IDF: Federación Internacional de Diabetes; IR: insulinorresistencia; M: mujeres; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; OMS: Organización Mundial de la Salud; PA: presión arterial; PC: perímetro de cintura; TG: triglicéridos plasmáticos; V: varones.

glucosilación de las apoproteínas es proporcional a la concentración de glucosa en plasma, existiendo una buena correlación entre glucemia y LDL glucosilada¹¹.

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) es un buen marcador de riesgo de mortalidad en pacientes con diabetes y un marcador continuo de riesgo de enfermedad cardiovascular. Existe una relación directa entre el descenso de la HbA_{1c} y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares¹². Por otro lado, el tiempo de duración de la diabetes, tiempo de exposición crónica a hiper glucemia, está relacionado con el riesgo cardiovascular, considerándose una situación de alto riesgo tras 10 años del diagnóstico clínico de la diabetes.

Síndrome metabólico

Definido por los criterios del ATP-III¹, la OMS¹³, la IDF 2005¹⁴ o la AHA 2005¹⁵ (tabla 2), entre otros, consiste en una amplia constelación de alteraciones entre las que se incluyen la obesidad víscero-abdominal y la asociación de disglucemia (glucemia alterada en ayunas o tras sobrecarga hidrocabonada) o diabetes mellitus tipo 2, dislipemia (hipertrigliceridemia, descenso del c-HDL, presencia de LDL pequeñas y densas, aumento de apo B), hipertensión arterial, hiperuricemia, microalbuminuria (\geq 30 μ g de albúmina/mg de creatinina urinaria), inflamación crónica y otras alteraciones (au-

mento de la cisteína plasmática, aumento del estrés oxidativo, hígado graso no alcohólico), lo que lo convierte en un marcador de riesgo para la enfermedad cardiovascular prematura, y muy especialmente en los pacientes con diabetes mellitus¹⁶.

Hipercoagulabilidad y estado proinflamatorio

La diabetes conlleva un estado de hipercoagulabilidad, con aumento de fibrinógeno y haptoglobina, entre otros factores. También se han descrito alteraciones de la función plaquetaria, con aumento de la agregabilidad y adhesividad relacionada con factores plasmáticos, como el aumento del tromboxano A2. Diversos estudios han mostrado que la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) contribuye a disminuir los episodios cardiovasculares hasta un 15%, estableciendo que en los sujetos con diabetes, sobre todo en aquellos con un factor de riesgo mayor asociado, el tratamiento preventivo es adecuado, y que los beneficios superan los posibles riesgos del tratamiento^{15,17}.

El estado proinflamatorio está relacionado con la insulinorresistencia. En estudios con muestras de gran tamaño y largo seguimiento, se ha demostrado que la proteína C reactiva (PCR) plasmática es un factor de riesgo para la diabetes, independientemente de la obesidad¹⁸; algunos au-

tores consideran que su corrección podría evitar, con un importante porcentaje, el desarrollo de diabetes¹⁹; otros autores encuentran esta relación fundamentalmente en mujeres²⁰.

Control del riesgo cardiovascular en los sujetos con diabetes

La diabetes debe ser considerada como un factor mayor e independiente de riesgo cardiovascular. Además, la alta prevalencia de otros factores mayores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes aumenta el riesgo y la mortalidad cardiovascular. Por todo ello, el control del riesgo cardiovascular en la diabetes debe ser abordado de forma global, como situación de alto o muy alto riesgo.

Prevención y tratamiento de la insulinorresistencia, el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular

La situación de insulinorresistencia (IR) debe sospecharse en sujetos pertenecientes a grupos de riesgo con sobrepeso y, sobre todo, con obesidad abdominal, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico o antecedentes de diabetes gestacional, y en cualquier individuo con hiper glucemia, hipertrigliceridemia o hipertensión. La IR y el SM son frecuentes y representan una importante causa de morbimortalidad por

enfermedad macrovascular; además, se asocian a un elevado riesgo de diabetes tipo 2. La obesidad, la inactividad física y la dieta rica en grasa son factores modificables que desarrollan y agravan la IR y el SM, por lo que la prevención y el tratamiento deben basarse en la corrección de estos factores, siendo necesario en ocasiones añadir tratamiento farmacológico²¹. La «dieta mediterránea» (que será hipocalórica y baja en grasas cuando se requiera perder peso) y el ejercicio físico aeróbico han demostrado ser importantes factores en la prevención de la aparición de diabetes y complicaciones cardiovasculares en sujetos con intolerancia a la glucosa^{22,23}.

Tratamiento del riesgo cardiovascular asociado al síndrome metabólico y la diabetes

Tratamiento del síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular asociados

Consiste en el control y tratamiento individualizado de todos los componentes del SM, que dependerá del número de factores y de su intensidad.

• *Dislipemia*

Objetivos: c-LDL <130 mg/dL o c-NO-HDL <160 mg/dL; apo B <100 mg/dL; c-HDL >40 mg/dL en el varón y >50 en la mujer, y triglicéridos <150 mg/dL.

El tratamiento consiste en medidas higiénico-dietéticas y en añadir fármacos hipolipemiantes cuando sea necesario, estatinas, fibratos, ácido nicotínico, ezetimiba o asociaciones.

• *Hipertensión arterial y microalbuminuria*

No existen objetivos específicos de control de la PA en estos pacientes, por lo que deben considerarse los objetivos de la población general.

Junto a las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el SM son los IECA o los ARA II, que frecuentemente necesitan ser asociados a otros fármacos. Deben tratar de evitarse los betabloqueadores (salvo indicación específica), aunque los nuevos betabloqueadores vasodilatadores (carvedilol y nebivolol) parecen tener menos efectos metabólicos

desfavorables. Los diuréticos tiazídicos en dosis altas tampoco se recomiendan como primera línea de tratamiento.

Tratamiento y prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes

Se basa en la actuación global, enérgica y precoz sobre todos los factores de riesgo cardiovascular.

• *Control glucémico*

El objetivo fundamental es mantener la HbA_{1c} por debajo del 7 y el 6,5% en la mayoría de los sujetos con diabetes tipo 2, así como en las pacientes diabéticas embarazadas, siempre que estos valores se consigan sin riesgo de episodios de hipoglucemia.

Múltiples estudios^{24,25}, tanto en diabetes mellitus tipo 1 como en tipo 2, han demostrado que un buen control metabólico, representado por valores bajos de HbA_{1c}, produce una mejoría significativa en la incidencia y evolución de las complicaciones microangiopáticas, beneficio que persiste durante años aunque empeore el control metabólico. En relación con la evolución de las complicaciones macrovasculares, sin embargo, no parece depender tanto de alcanzar un aceptable nivel de HbA_{1c}, sino del tipo del tratamiento empleado y de la aparición o no de episodios hipoglucémicos.

Dada la estrecha relación que existe entre algunas microangiopatías (fundamentalmente la nefropatía) y la ECV, es lógico considerar que un buen control glucémico influirá positivamente en la misma, pero con una intensidad menor que el control de otros factores de riesgo, como la dislipemia y la HTA.

La estrategia terapéutica, según el consenso entre la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD)²⁶, consistirá en iniciar la intervención desde el diagnóstico o lo más precozmente posible para conseguir un buen control metabólico, comenzando con la adopción de cambios en el estilo de vida, con una dieta saludable para alcanzar una pérdida de peso adecuada en caso de exceso de peso, ejercicio físico y no fumar tabaco, junto a la

administración de metformina desde el inicio de la intervención. Si no es suficiente, en un plazo máximo de 3 meses se pasará a la segunda etapa, que consistirá en añadir sulfonilureas, insulina basal (de acción prolongada: insulina NPH, glargina o detemir), glitazonas o incretínicos (exenatida) según las particularidades de cada paciente. Si no se consigue obtener un control de HbA_{1c} <7%, se pasará a la tercera etapa, consistente en añadir un tercer fármaco oral (sulfonilurea o glitazona) o, si el paciente ya estaba con insulina, intensificar su administración con dos dosis de insulina de acción prolongada con insulina regular, o múltiples dosis de insulina regular con una o dos dosis de insulina prolongada, manteniendo metformina o glitazona. En relación con el uso de otros fármacos orales de más reciente aparición, como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (sitagliptina, vildagliptina), faltan datos de seguimiento a largo plazo que valoren de una manera más definitiva su seguridad y eficacia, pero tienen la ventaja de su efecto sobre el control glucémico, sin o con escaso riesgo de hipoglucemias.

Finalmente, hay que recordar que, en la diabetes asociada a obesidad mórbida o a obesidad con un índice de masa corporal (IMC) >35 y con factores de riesgo asociados, la cirugía bariátrica puede tener un interesante papel en el tratamiento de la diabetes y del riesgo cardiovascular asociado.

• *Dislipemia*

El objetivo primario es mantener el c-LDL <100 mg/dL, o cuando los triglicéridos (TG) son ≥150 mg/dL, el c-NO-HDL <130 mg/dL y la apo B <80 mg/dL²⁷. El tratamiento se centrará en lograr el objetivo primario o principal. En los casos con muy alto riesgo cardiovascular definidos por la existencia de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, nefropatía o asociación de múltiples factores de riesgo, el objetivo será c-LDL <70 mg/dL o c-NO-HDL <100 mg/dL, y apo B <70 mg/dL.

Si tras cambios en el estilo de vida y control de la glucemia no se alcanzara dicho objetivo, se iniciará tratamiento con estatinas en las dosis requeridas según el

Tabla 3. Objetivos primarios en la prevención cardiovascular en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus

	Objetivos		
	SM	DM	DM alto riesgo ^a
Dislipemia			
c-LDL	<130 mg/dL	<100 mg/dL	<70 mg/dL
c-NO-HDL ^c	<160 mg/dL	<130 mg/dL	<100 mg/dL
Apo B	<100 mg/dL	<80 mg/dL	<70 mg/dL
TG	<150 mg/dL	<150 mg/dL	<150 mg/dL
c-HDL	>40 en varones >50 en mujeres	>40 en varones ^b >50 en mujeres ^b	>40 en varones ^b >50 en mujeres ^b
CT/c-HDL	<5	<4	<3,5
Apo B/apo A1	<0,9	<0,7	<0,6
Presión arterial	<140/90 mmHg	<130/80 mmHg <125/75 mmHg con macroalbuminuria o insuficiencia renal	
HbA _{1c}			
DM1		<7%	
DM2		<6,5 ^d	
AAS	Valorar según riesgo y edad	Valorar en >40 años con uno o más factores de riesgo	Sí

^aEnfermedad cardiovascular clínica o subclínica, presencia de microalbuminuria, síndrome metabólico caracterizado por la presencia de 4 o 5 de los componentes clásicos o asociación con múltiples factores de riesgo clásicos (hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, etc.); ^bc-HDL cuanto más alto mejor, ideal >60 mg/dL; ^cEn la diabetes y en el SM, el c-NO-HDL debe ser calculado y utilizado, sustituyendo al c-LDL, siempre que los triglicéridos sean >200 mg/dL, y optativamente cuando los triglicéridos sean >150 mg/dL; ^dLos objetivos de HbA_{1c} deben conseguirse sin hipoglucemias clínicas ni subclínicas, por el riesgo que tienen de aumentar la morbimortalidad cardiovascular.

con HTA y diabetes son los IECA y los ARA II especialmente, por su efecto protector renal. Otros fármacos como los diuréticos, los calcioantagonistas y los beta-bloqueadores han demostrado igualmente su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Frecuentemente se necesitan dos o más fármacos para alcanzar los niveles recomendados de PA³³.

Otros factores de riesgo cardiovascular

El consumo de tabaco debe estar totalmente prohibido. Por otro lado, a pesar de las controversias surgidas y a la espera de nuevos estudios, el uso en prevención primaria de dosis bajas de ácido acetilsalicílico se recomienda en sujetos >40 años y con otros factores de riesgo.

En los últimos años se ha estudiado el papel de la inflamación (y fundamentalmente la PCR como marcador de inflamación) en la iniciación y progresión de la aterosclerosis; la mayoría de estudios prospectivos, no todos, han observado una buena correlación entre PCR y aterosclerosis, independientemente de los factores clásicos de riesgo cardiovascular^{34,35}.

En cuanto a la relación o papel de los parámetros inflamatorios, especialmente la PCR, como marcadores de riesgo cardiovascular en la diabetes, la discusión sigue abierta. Mientras unos autores encuentran que estos parámetros tienen un bajo peso estadístico como factor de riesgo cardiovascular³⁶, otros consideran, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, que tienen un importante peso como marcador de riesgo cardiovascular, fundamentalmente en los sujetos con nefropatía³⁷ o en el conjunto de sujetos con diabetes, proponiendo su uso para establecer el riesgo vascular³⁸.

Conclusiones

Los sujetos con diabetes deben ser considerados como sujetos de alto riesgo cardiovascular y, en consecuencia, como tributarios de una intervención enérgica para la prevención de la ECV. Existen claras evidencias de que la corrección de todos los factores de riesgo cardiovascular comporta una importante reducción de la morbimortalidad cardiovascular. ■

c-LDL basal, ya que existen claras evidencias del beneficio del tratamiento con estatinas en los sujetos con diabetes²⁸. En caso necesario, puede asociarse un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol.

Los objetivos secundarios señalados por la mayoría de autores y consensos están relacionados con los niveles plasmáticos de c-HDL y TG, y tienen una gran importancia en la diabetes que se caracteriza por presentar muy frecuentemente una dislipemia aterogénica con disminución de las HDL y aumento de las partículas ricas en TG y apo B. El objetivo de c-HDL es >40 mg/dL, aunque el ideal es >60 mg/dL, que es el nivel considerado como factor de protección y relacionado con bajo riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular para cualquier nivel de c-LDL²⁹, y los TG <150 mg/dL. El uso de fibratos o ácido nicotínico se considerará cuando los triglicéridos sean superiores a 200 mg/dL o el c-HDL <40 mg/dL, y será imperativo con TG ≥400 mg/dL. Las hipertrigliceridemias

que cursan con un aumento de la apo B ≥120 mg/dL representan un alto riesgo cardiovascular (tabla 3).

Con la asociación de estatinas y fibratos o ácido nicotínico, deben controlarse las posibles complicaciones hepáticas y musculares, especialmente si se utilizan dosis elevadas de estatina o si hay insuficiencia renal, y en casos de pacientes ancianos. Cuando para conseguir los objetivos terapéuticos se precise el tratamiento combinado de ambos fármacos hipolipemiantes, utilizaremos ácido nicotínico, unido a laropirant para disminuir la rubefacción o los fibratos, en este último caso el de elección será el fenofibrato^{30,31}.

• Hipertensión arterial

Objetivo: PA <130/80 mmHg o menor, como hemos indicado, si hay nefropatía con macroalbuminuria o insuficiencia renal³².

Junto a las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el sujeto

Bibliografía

1. 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.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl 1):S13-61.
3. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro-Cabezas M, Chapman MJ, Couture P. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Medicine*. 2006;259:247-58.
4. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J*. 2005;150:859-70.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
6. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Alexander CM, Weiss TW, Gomes DR. How cost-effective is the treatment of dyslipidemia in patients with diabetes but without cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2001;24:45-50.
7. Taylor DC, Pandya A, Thompson D, Chu P, Graff J, Shepherd J, et al. Cost-effectiveness of intensive atorvastatin therapy in secondary cardiovascular prevention in the United Kingdom, Spain, and Germany, based on the Treating to New Targets study. *Eur J Health Econ*. 2009;10:255-66.
8. Varughese GI, Tomson J, Lip GYH. Type 2 diabetes mellitus: a cardiovascular perspective. *Int J Clin Pract*. 2005;59:798-816.
9. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 1995;123:754-62.
10. Dahlöf B, Devereux RD, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, and LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
11. Lyons TJ, Jemkins AJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol*. 1997;8:174-80.
12. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1910-6.
13. World Health Organization. WHO definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Definition, diagnosis and classification of diabetes. *WHO Bull*. 199;1-59.
14. DF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. (www.idf.org).
15. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. Scientific Statement. *Cardiol Rev*. 2005;13:322-7.
16. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
17. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81-106.
18. Dehghan A, Kardys I, De Maat MP, Uitterlinden AG, Sijbrands EJ, Bootsma AH, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes*. 2007;56:872-8.
19. Dehghan A, Van Hoek M, Sijbrands EJJ, Stijnen T, Hofman A, Witteman JCM. Risk of type 2 diabetes attributable to C-reactive protein and other risk factors. *Diabetes Care*. 2007;30:2695-9.
20. Thorand B, Baumert J, Kolb H, Meisinger C, Chambless L, Koenig W, et al. Sex differences in the prediction of type 2 diabetes by inflammatory markers: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Diabetes Care*. 2007;30:854-60.
21. Pfohl M, Schatz H. Strategies for the prevention of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(Suppl 2):S240-2.
22. Borghouts H, Keizer A. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med*. 2000;21:1-12.
23. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
24. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Eng J Med*. 1993;329:978-86.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel AM, Matthews DR, Neil HA. 10 years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2008;359:1577-89.
26. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al.; Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia*. 2006;49:1711-21.
27. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: Position Statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem*. 2009;55:407-19.
28. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-99.
29. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, LaBresh KA, Smith SC, Dai D, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*. 2009;157:111-7.
30. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120-2.
31. Franssen R, Vergeer M, Stroes ESG, Kastelein JJP. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:89-94.
32. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
33. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
34. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
35. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98:731-3.
36. Godtsland IF, Elkeles RS, Feher MD, Nugara F, Rubens MB, Richmond W, et al. PREDICT Study Group. Coronary calcification, homocysteine, C-reactive protein and the metabolic syndrome in type 2 diabetes: the Prospective Evaluation of Diabetic Ischaemic Heart Disease by Coronary Tomography (PREDICT) Study. *Diabet Med*. 2006;23:1192-200.
37. Friedman AN, Hunsicker LG, Selhub J, Bostom AG; Collaborative Study Group. C-reactive protein as a predictor of total arteriosclerotic outcomes in type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68:773-8.
38. Mullenix PS, Steele SR, Martin MJ, Starnes BW, Andersen CA. C-reactive protein level and traditional vascular risk factors in the prediction of carotid stenosis. *Arch Surg*. 2007;142:1066-71.