

## Diabetes mellitus tipo 2: Consideraciones sobre riesgo cardiovascular y rehabilitación cardiovascular. Primera parte

Dr.C. Lázara M. Pérez Yáñez<sup>1</sup>✉ , Dr. Alain Gutiérrez López<sup>2</sup>  y Dr. Suilbert Rodríguez Blanco<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Presidenta de la Sección Nacional de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular de la Sociedad Cubana de Cardiología. Jefa de la Sección de Cardiología Diagnóstica del Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 27 de septiembre de 2020  
Aceptado: 30 de diciembre de 2020  
Primero *Online*: 25 de enero de 2021

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### Abreviaturas

**DM2:** diabetes mellitus tipo 2  
**ECV:** enfermedad cardiovascular  
**FR:** factores de riesgo  
**HbA1c:** hemoglobina glucosilada  
**HTA:** hipertensión arterial  
**IMC:** índice de masa corporal  
**RC:** riesgo cardiovascular  
**HDLc:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad  
**LDLc:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

### RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 constituye una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia a nivel mundial y se asocia a múltiples factores de riesgo cardiovascular y a un incremento del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular. Se revisaron 58 referencias bibliográficas con el objetivo de describir elementos importantes para la estratificación del riesgo cardiovascular y en el tratamiento de algunos factores de riesgo en los pacientes con esta enfermedad.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2, Riesgo cardiovascular, Factores de riesgo, Rehabilitación cardiovascular

### *Type 2 diabetes mellitus: cardiovascular risk and cardiac rehabilitation concerns. Part I*

### ABSTRACT

*Type 2 diabetes mellitus is one of the most prevalent chronic diseases worldwide. It is associated with a number of cardiovascular risk factors and an increased risk of mortality due to cardiovascular disease. We reviewed 58 bibliographic references in an attempt to describe important elements for cardiovascular risk stratification and management of some risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus.*

**Keywords:** *Type 2 diabetes mellitus, Cardiovascular risk, Risk factors, Cardiovascular rehabilitation*

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se considera una enfermedad crónica no trasmisible importante dada su alta prevalencia y sus graves consecuencias, e incluye de un 90 a un 95% de todos los casos de diabetes. Constituye un problema de salud en la actualidad ya que es causa de discapacidad, se asocia a una pérdida significativa de un 30% de la expectativa de vida y a un incremento del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>1</sup>.

Su prevalencia ha aumentado en los últimos años, y ha variado desde

✉ LM Pérez Yáñez  
Servicio de Cardiología  
Hospital Hermanos Ameijeiras  
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y  
Marqués González. Centro Habana  
10300. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico:  
mirtica.perez@infomed.sld.cu

un 6,5 a un 12% entre los 30 y 65 años en función de los distintos estudios, poblaciones y métodos utilizados para el diagnóstico; igual ocurre a medida que aumenta la edad. Este incremento se puede atribuir a varias causas; por un lado, a la modificación de los criterios diagnósticos para la enfermedad, y por otro, al progresivo envejecimiento de la población y a los cambios de estilo de vida, caracterizados por menor actividad física e inadecuados hábitos dietéticos que favorecen la aparición de otras afecciones como la obesidad<sup>1-3</sup>.

Se relaciona con frecuencia a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente a la presencia o no de otros factores de riesgo (FR) clásicos asociados, como dislipidemia, hipertensión arterial (HTA) y obesidad<sup>2</sup>.

El 75% de los diabéticos tipo 2 mueren por ECV, en especial por enfermedad coronaria. La macroangiopatía o afectación macrovascular tiene un inicio más temprano, una evolución más agresiva y afecta más a la mujer<sup>3</sup>. La población diabética tiene un riesgo ajustado mayor que la no diabética (2,6 en la mujer y 1,7 en el hombre) de padecer cardiopatía isquémica (angina, isquemia silente, infarto agudo de miocardio o muerte súbita)<sup>1</sup>.

La evaluación del riesgo cardiovascular (RC) constituye un pilar importante en la atención actual de los pacientes con DM2. La intensidad del tratamiento depende de la magnitud del riesgo<sup>4</sup>.

La rehabilitación cardiovascular es ciencia constituida que puede beneficiar a los diabéticos tipo 2 con múltiples FR coronario. Además, la DM2 es una enfermedad frecuente dentro de los pacientes con ECV, por lo que es vital que los especialistas traten adecuadamente la enfermedad para lograr mejor calidad de vida del enfermo, y disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular y total<sup>5</sup>.

Con el objetivo de describir elementos relacionados con la estratificación del riesgo cardiovascular, el tratamiento farmacológico y la rehabilitación cardiovascular en pacientes con DM2, se realizó este estudio, en el cual se revisaron 58 investigaciones acerca del tema de interés; se tuvieron en cuenta artículos de las organizaciones científicas internacionales más importantes en el campo de la cardiología, diabetología y medicina deportiva.

## EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS GENERALES

El término diabetes mellitus define alteraciones metabólicas de múltiples etiologías. El efecto de la dia-

betes no controlada es la hiperglucemia, la que conlleva a trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. Aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce y con el tiempo, daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos<sup>2</sup>.

A nivel mundial existen alrededor de 371 millones de diabéticos adultos y a ellos se adicionan 187 millones no diagnosticados aún. La enfermedad produce la muerte de 4,8 a 8 millones de pacientes anualmente y tiene un costo de 471,6 billones<sup>1</sup>. Se espera que para el 2030 afecte a 439 millones de personas y que su costo ascienda a 490 billones anuales<sup>6</sup>.

Presenta proporciones epidémicas con una estimación de la prevalencia en Europa del 8,1% (52 millones de personas padecen la enfermedad) y un incremento esperado para el año 2030 que alcanzará el 9,5% (64 millones). La ECV es la causa fundamental de mortalidad en el mundo y provoca más de un 20% de todas las muertes. La DM2 es un FR independiente de ECV y está frecuentemente asociada con otros FR cardiovascular, como la HTA y la dislipidemia<sup>6</sup>.

La ECV representa la primera causa de mortalidad en las personas con diabetes mellitus y es la mayor responsable de los gastos directos e indirectos de esta enfermedad. El riesgo de mortalidad cardiovascular es de dos a cuatro veces mayor que el de la población general<sup>7</sup>. Según la estimación del RC y la clasificación en las guías de Europa y los Estados Unidos, los diabéticos sin proteinuria, sin FR asociado, ni daño a órgano diana son considerados de alto RC, y los que presentan un FR asociado o daño en órganos diana son considerados de muy alto RC<sup>8</sup>.

Las complicaciones macrovasculares, como la enfermedad coronaria, cerebrovascular y enfermedad arterial periférica aparecen antes que las microvasculares, y están presentes en hasta un 22% de las personas con DM2 recién diagnosticada<sup>9,10</sup>.

Los diabéticos tipo 2 después de un infarto agudo de miocardio tienen una mayor tasa de mortalidad durante el primer año de seguimiento que los no diabéticos, fundamentalmente las mujeres. La supervivencia a los cinco y los diez años luego de una cirugía de revascularización miocárdica es mayor en los no diabéticos que en los diabéticos<sup>4,5</sup>.

La DM2 es un FR individual para la aparición de reestenosis de un *stent* intracoronario, lo que in-

crementa la necesidad de revascularización. La enfermedad es considerada un FR mayor para el desarrollo de las ECV, incluso aunque los pacientes tengan los niveles de glucemia controlados o en valores óptimos<sup>6</sup>.

La hiperglucemia acelera el proceso de aterogénesis y aumenta la inflamación pues incrementa la producción vascular de una especie de oxígeno reactivo, el cual daña el ADN celular y produce apoptosis, a su vez disminuye la producción endotelial de óxido nítrico, mediador fundamental para la vasodilatación dependiente del endotelio con propiedades antiaterogénicas que inhibe la agregación y adhesión plaquetaria<sup>9,10</sup>.

Además la DM2 se ha asociado al incremento en sangre de marcadores de inflamación crónica, como la proteína C reactiva, el amiloide sérico, la interleukina (IL)-6 y el cortisol. El incremento de la IL-6, que es uno de los principales mediadores inflamatorios, aumenta en los diabéticos obesos ya que esta sustancia es también secretada por los adipocitos. Se conoce además, que la dislipidemia es encontrada con frecuencia en estos pacientes y que esta asociación eleva notablemente el RC individual. Existe una relación importante entre el trastorno del metabolismo de la glucosa, la dislipidemia y el desarrollo de la placa aterosclerótica<sup>11</sup>.

Entre los objetivos de tratamiento de los diabéticos tipo 2, se encuentran mantener niveles óptimos de glucemia, lípidos, presión arterial, control de otros FR coronario como: la obesidad, el sedentarismo, los hábitos tóxicos, y prevenir o retrasar el desarrollo de las complicaciones crónicas de la enfermedad<sup>12,13</sup>.

## RIESGO CARDIOVASCULAR EN DIABÉTICOS TIPO 2

El RC se define como la probabilidad que tiene un individuo de padecer un evento aterosclerótico mortal en un determinado período, que habitualmente se establece entre 5 y 10 años, su cálculo se aplica únicamente si se habla en términos de prevención primaria. Para mejorar la exactitud en la predicción del riesgo se requiere de la evaluación de múltiples FR, los que tienen un efecto sinérgico, más que aditivo, sobre el RC total<sup>8</sup>.

El cálculo de riesgo ha sido un elemento clave en los esfuerzos por definir factores de riesgo clásicos de ECV, identificar nuevos marcadores de riesgo, medir dianas terapéuticas potenciales y mejorar el costo y la eficacia de la terapéutica, tanto en pre-

vención primaria como secundaria de la ECV.

Existe consenso en que las prioridades en la determinación del RC deben centrarse en grupos específicos, con énfasis en los pacientes con enfermedad arterial ya establecida y en aquellos con alto riesgo de padecer un evento cardiovascular, como los diabéticos mayores de 40 años<sup>11</sup>.

Uno de los objetivos de tratar a los diabéticos tipo 2 es reducir el riesgo, por lo que estratificar y clasificar el nivel de RC deviene, actualmente, en una herramienta útil que permite definir la intervención preventiva a seguir de una forma personalizada<sup>12</sup>.

La mayoría de las estimaciones de RC a los 5 y 10 años están destinadas a personas aparentemente sanas y se basan en ecuaciones de regresión multivariable, derivadas de la cohorte de Framingham en la cuales a los niveles de los FR clásicos (edad, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDLc], tensión arterial sistólica y tabaquismo) se les asigna un peso (puntuación), para estimar el riesgo de ECV de forma separada en hombres y mujeres. La puntuación de riesgo calculada se convierte entonces en una probabilidad absoluta de desarrollar ECV en ese período de tiempo. Así, un paciente con una estimación de riesgo a los 10 años de un 8%, se debe de interpretar como que de 100 personas similares a él, se puede esperar que ocho sufran un evento cardiovascular en ese período de tiempo<sup>14</sup>.

Se recomienda calcular el riesgo de ECV en la diabetes; sin embargo, se han desarrollado pocos modelos para estimarlo. Los primeros de predicción de ECV en la DM2, que incluyeron junto a las variables de riesgo clásicas la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y los años de evolución, no son contemporáneos y no funcionan en poblaciones diferentes a las que participaron en su desarrollo<sup>15</sup>.

En los últimos años se han desarrollado modelos contemporáneos de predicción de RC específicos para la población diabética, pero como ya se ha mencionado la mayoría de ellos no se han validado ni recalibrado para otras poblaciones diferentes de las contenidas en las investigaciones. No se aconseja la evaluación del RC en diabéticos al tomar como base puntuaciones de riesgo desarrolladas para la población general, las tablas específicas que se han propuesto no están exentas de sesgo. Además, la mayoría están limitadas a los principales determinantes del riesgo<sup>16-21</sup>.

Las funciones de predicción de RC en los diabéticos tipo 2 deben ser elaboradas mediante estudios

con estos enfermos en la población en la que se pretende aplicar, los modelos han de proporcionar estimaciones de riesgo precisas y necesariamente deben estar validados externamente<sup>21</sup>. Por ejemplo en España la función de Framingham calibrada por el grupo REGICOR, validada en población española y que dispone de una tabla para diabéticos, sería la recomendada<sup>14,15,22</sup>.

Se hace necesario realizar estudios de validación para la predicción de RC en los diabéticos tipo 2 para la población cubana. Mientras tanto se deben tratar con el juicio clínico, el control glucémico y la modificación de los FR cardiovascular. Además, resultan útiles algunos medicamentos que han sido reconocidos como importantes en el abordaje terapéutico de la enfermedad, como las estatinas. La creación de modelos de riesgo propios actuales y validados en diferentes poblaciones permitiría realizar intervenciones preventivas más agresivas, tempranas y centradas en el paciente, con la finalidad de frenar la epidemia de ECV que padecen las personas con DM2.

Las medidas de prevención y control de riesgos en los diabéticos tipo 2 y las acciones preventivas de muertes cardiovasculares, aún son bajas<sup>23</sup>.

La concepción del tratamiento a estos pacientes es integral, por eso es importante tratar el RC y no solamente la DM2; es decir, no solo la hiperglucemia sino también hacer intervención enérgica sobre todos los FR asociados que reducen de forma significativa la aparición de complicaciones y la mortalidad en este grupo de pacientes.

Actualmente se propone que el tratamiento sea individualizado, en consonancia con el RC absoluto del paciente. Hoy se disponen de evidencias consistentes que señalan la existencia de una amplia distribución del RC en los diabéticos tipo 2 en función de, entre otros, el nivel de la HbA1c, los años de evolución de la enfermedad, el sexo y el riesgo atribuible a otros FR concomitantes como: HTA, obesidad, dislipidemia, tabaquismo y sedentarismo<sup>14,15</sup>.

En la actualidad, existe una polémica sobre el enfoque de riesgo en los pacientes que padecen DM2. Por una parte, se encuentran quienes consideran que el RC de los pacientes con DM2 es equivalente al de los pacientes no diabéticos que han tenido ya un evento cardiovascular, en cuyo caso son todos tributarios de prevención secundaria, y por otra, están los que plantean que deben utilizarse tablas de estimación de riesgo y valorarlos, según el valor de este, con criterios de prevención primaria<sup>3</sup>.

Existe un menor riesgo de eventos coronarios y

de mortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos sin evento coronario previo si se comparan con los no diabéticos con antecedentes de infarto de miocardio<sup>13,14</sup>. La mayoría de ellos coinciden en que las mujeres diabéticas probablemente presentan un mayor riesgo de eventos coronarios, y mortalidad cardiovascular y total<sup>6</sup>.

Se considera que el riesgo en personas diabéticas con unos 10-15 años de evolución de la enfermedad puede equipararse a los que han padecido un evento coronario previo, específicamente a partir de los 12 años, y se ha establecido una relación directa y positiva entre el nivel de riesgo de muerte por enfermedad coronaria y el tiempo de evolución de la diabetes. Se estima un cociente o razón de riesgo de 1,86 (IC 95%: 1,17-2,93) por cada década de su presencia<sup>15</sup>.

Al tener en cuenta los resultados de recientes estudios<sup>9,12,16</sup> se recomienda que los pacientes con DM2 no se han de considerar inicialmente y de forma sistemática como «equivalente coronario», y que a estos enfermos sin ECV clínica o subclínica se les ha de estimar el RC para determinar la intensidad de la intervención en el tratamiento<sup>17,18</sup>.

En los diabéticos de más de 10 a 15 años de evolución y especialmente en las mujeres, se debe considerar el RC equiparable al de un paciente en prevención secundaria por ECV previa<sup>19</sup>. Se consideran de riesgo muy alto a los diabéticos que hayan sufrido un evento cardiovascular y a los que tengan otros FR asociados o lesión de órganos dianas; de hecho, los tipo 2 con daño renal o nefropatía son considerados pacientes de alto RC, pues se conoce que la insuficiencia renal crónica y la microalbuminuria son marcadores independientes de RC<sup>17,18,20</sup>. Además, tienen mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares los diabéticos tipo 2 con retinopatía, neuropatía e índice tobillo-brazo menor de 0,9. Por lo tanto, la magnitud del tratamiento de la DM2 dependerá de la intensidad del riesgo<sup>15</sup>.

La búsqueda de isquemia miocárdica puede llevarse a cabo en pacientes que tengan un riesgo especialmente elevado, como aquellos con evidencia de enfermedad arterial periférica que se evidencie mediante soplos carotídeos, femorales, claudicación intermitente, ataques transitorios de isquemia, disfunción sexual eréctil y proteinuria. Además, en los casos con dolor precordial típico, electrocardiograma alterado y en sujetos que deseen iniciar un programa de ejercicio vigoroso. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) no aconseja el cribado rutinario de isquemia miocárdica en los diabéticos tipo

2 asintomáticos, ya que no mejora los resultados si los FR coronario están debidamente tratados<sup>21</sup>.

El uso de ácido acetilsalicílico (ASA) en diabéticos tipo 2 tiene un incierto beneficio cardiovascular con un incremento significativo del riesgo de sangramiento, por eso, este medicamento no está recomendado en prevención primaria de ECV en estos pacientes, excepto en los mayores de 50 años con un FR adicional como: tabaquismo, HTA, dislipidemia, albuminuria y antecedentes familiares de primera línea de ECV aterosclerótica prematura.

Se debe administrar solo en la prevención secundaria, la dosis recomendada por la ADA es de 75-162 mg/día. Si el paciente es alérgico a este medicamento el clopidogrel a una dosis de 75 mg/día es la opción de tratamiento. La doble antiagregación plaquetaria debe reservarse para el primer año luego de un síndrome coronario agudo o después de una revascularización coronaria mediante angioplastia transluminal percutánea con colocación de *stent*, o revascularización con este tipo de endoprótesis en otro territorio arterial, como el carotídeo y el femoroplúteo<sup>15</sup>.

En los diabéticos tipo 2 con enfermedad aterosclerótica establecida se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), para prevenir eventos cardiovasculares adversos<sup>22</sup>.

En resumen, según las guías de Prevención Cardiovascular del año 2019<sup>15</sup>, se recomienda como prevención primaria realizar a los diabéticos tipo 2 una anamnesis cardiovascular, un examen físico exhaustivo y un electrocardiograma anual. Iniciar tratamiento con consejos sobre cambios de estilo de vida, como el cumplimiento de la dieta, la realización regular de ejercicio físico, priorizar el tratamiento agresivo sobre otros FR cardiovasculares y considerar el tratamiento con metformina, como droga antidiabética de primera línea para lograr el control glucémico y disminuir el RC. Si con este tratamiento se logran valores de HbA1c <7% se debe continuar con igual conducta y, en caso de que el paciente tenga otros FR cardiovascular asociados, valorar añadir medicamentos como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), y los agonistas de los receptores del glucagón 1 (GLP-1) para lograr el control glucémico y disminuir el RC. Si aún con las medidas anteriores la HbA1c no disminuye por debajo de 7%, se recomienda evaluar el paciente con endocrinología.

En el caso de la prediabetes en cualquiera de sus

variantes, como glucemia en ayunas alterada y tolerancia a la glucosa alterada, así como los pacientes que presenten niveles de HbA1c entre 5,7 y 6,4% (39-47 mmol/mol), se incrementa el riesgo de desarrollar DM2, HTA, dislipidemia y una ECV, por lo que estos pacientes constituyen los candidatos ideales para aplicar prevención primaria de la DM2, basada fundamentalmente en el control de FR. La realización de ejercicio físico en prediabéticos retrasa la aparición de la DM2<sup>15,23,24</sup>.

Se debe realizar al menos, un monitoreo anual para detectar el desarrollo de DM2 en los individuos prediabéticos y se recomienda indicar desde su diagnóstico un tratamiento intensivo que incluya educación para lograr cambios de estilo de vida, pérdida del peso corporal de al menos un 5-7% con respecto al peso que tenía en el momento del diagnóstico, así como incrementar su actividad física aeróbica de moderada a alta intensidad durante al menos 150 minutos por semana<sup>25,26</sup>.

## DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ALGUNOS FACTORES DE RIESGO

En los pacientes con DM2 se debe realizar un tratamiento intensivo de todos los FR para ECV.

### Hipertensión arterial

La prevalencia de la HTA en la población diabética oscila entre 40-60%. La asociación de HTA y DM2 potencia el riesgo cardiovascular en forma notable ya que se comportan como FR aditivos, y se multiplica el RC del paciente por cuatro, por lo que la terapéutica antihipertensiva tiene mayor impacto preventivo en los diabéticos<sup>15,26,27</sup>.

En los pacientes con DM2 un control riguroso y continuo de la presión arterial puede ser tan beneficioso como el control glucémico estricto; sin embargo, actualmente se dispone de evidencia para sostener que no se justifica un objetivo de presión arterial menor 120/70 mmHg e incluso que esta puede ser perjudicial<sup>27-30</sup>.

El tratamiento debe basarse en los niveles de presión arterial aunque los valores óptimos deseados en estos enfermos continúan siendo un tema controversial. Algunos metaanálisis randomizados de estudios controlados, como el ACCORD (Acción para el Control del RC en la diabetes)<sup>28</sup> y el ADVANCE (Acción en Diabetes y Enfermedad Vascular)<sup>29</sup> mostraron que al comparar un tratamiento estándar para mantener la presión arterial sistólica entre 140-

160 mmHg o más intensivo, para obtener valores menores de 130 mmHg, no se evidenciaron beneficios significativos sobre la mortalidad o la presencia de infarto miocárdico no fatal. Sin embargo, un tratamiento más intensivo para el control de la presión arterial sistólica puede resultar beneficioso para algunos grupos específicos, como por ejemplo en los diabéticos con alto riesgo de accidente vascular encefálico<sup>29</sup>.

En general, el objetivo es conseguir una presión arterial con valores menores o iguales de 140/90 mmHg y de 130/80 mmHg en los diabéticos de alto riesgo. Se recomiendan cambios en los estilos de vida, como la reducción de la sal a menos de 2,3 g/día y si no logran cifras óptimas se deben combinar con medicamentos<sup>27</sup>.

Los pacientes con tensión arterial mayor de 160/100 mmHg deben iniciar la combinación de dos fármacos antihipertensivos y usar preferiblemente aquellos que han demostrado estar relacionados con la disminución de eventos cardiovasculares en los diabéticos tipo 2, como los IECA y los ARA-II, los diuréticos tiazídicos (o sus análogos como la clortalidona) y los anticálcicos dihidropiridínicos, a partir de las características individuales de cada paciente<sup>27,30</sup>.

Los IECA o ARA-II constituyen el tratamiento de elección para la HTA en los diabéticos tipo 2 con microalbuminuria y creatinina elevada, siempre y cuando haya un seguimiento de los valores de potasio y de la tasa de filtrado glomerular. No se deben combinar los ARA-II y los IECA en estos enfermos<sup>15</sup>.

Si existe HTA resistente al tratamiento, con persistencia de cifras mayores de 140/90 mmHg a pesar de la indicación de tres grupos de medicamentos que incluyan a los diuréticos, se deben excluir las causas secundarias, la HTA «de bata blanca» y la no adherencia al tratamiento. La indicación de la automedicación ambulatoria de la presión arterial (AMPA) y del mapeo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) puede ser útil en estos casos. Una vez excluidas las causas secundarias de HTA, la elección de un antagonista de los receptores de los mineralocorticoides, como la espirolonactona es la terapia de elección ya que reducen la albuminuria y tienen efectos secundarios beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, siempre y cuando se haga seguimiento de los valores séricos de potasio y plasmáticos de creatinina<sup>27,29</sup>.

Los fármacos antidiabéticos de nueva generación, como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y los agonistas de los receptores del glucagón

(GLP-1), reducen ligeramente la presión arterial y también el peso corporal. La liraglutida y la semaglutida redujeron la mortalidad cardiovascular y total, pero no la insuficiencia cardíaca, en pacientes con DM2<sup>31,32</sup>. Son necesarios más datos sobre la capacidad de los agonistas de GLP-1 y los inhibidores de la DPP4 para prevenir la insuficiencia cardíaca.

Los inhibidores de los SGLT2 son la única clase de fármacos hipoglucemiantes que agregan reducciones de la PA a las proporcionadas por la reducción del peso. Con la empagliflozina y la canagliflozina se ha demostrado una reducción de la insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular y total, además de un efecto protector de la función renal<sup>33,34</sup>. Varios mecanismos podrían producir estos efectos; entre ellos, se han propuesto el aumento de excreción de sodio y una mejor regulación de la función renal tubular y glomerular como los mecanismos de protección cardiovascular y renal, respectivamente<sup>35</sup>.

### Dislipidemia

La resistencia a la insulina caracteriza a la DM2 y ha demostrado que por sí misma e independientemente de la hiperglucemia, incrementa de forma significativa la incidencia y prevalencia de la ECV porque interviene en el desarrollo de dislipidemia en estos enfermos, los que suelen presentar hipertrigliceridemia y disminución del HDLc. La insulina controla la producción de apolipoproteínas en el hígado, la regulación de la lipasa de las lipoproteínas y la acción de la proteína transportadora de los ésteres de colesterol<sup>36,37</sup>.

Se conoce que la hiperglucemia causa apoptosis de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans y determina los niveles de colesterol, unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) oxidadas; por su parte, la dislipoproteinemia asociada a hiperglucemia tiene efectos tóxicos sobre las células  $\beta$ , lo que conlleva un mayor incremento de la glucosa y de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y LDLc en forma de lipoproteínas más pequeñas y densas, con gran tendencia a la oxidación y mayor capacidad aterogénica. Además, tienen mayor concentración de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) por mayor producción hepática de apolipoproteína B (Apo B), que es el componente proteico mayor de LDLc y VLDLc<sup>36-39</sup>.

La disminución de la secreción de la insulina en los diabéticos se asocia a un incremento de la lipólisis en los adipocitos, lo que aumenta la liberación de ácidos grasos a la sangre y hacia el hígado, y eleva

aún más la producción de VLDLc y las concentraciones de triglicéridos. La prevalencia de dislipidemia es de 60-70% en la DM2. Se conoce que el incremento de LDLc es un fuerte predictor independiente de la aparición de ECV en los diabéticos tipo 2, por lo que obtener y controlar las concentraciones de Apo B en estos pacientes es importante<sup>15,40</sup>.

Un nivel bajo de HDLc es usual, asociado a la hipertrigliceridemia y se considera otro FR independiente a la aparición de ECV. El nivel de RC determina la recomendación del tratamiento hipolipemiante, ya que la dislipidemia debe tratarse de forma intensiva y eficaz en los diabéticos tipo 2 para disminuir el RC<sup>15</sup>.

El tratamiento farmacológico de elección en primera línea son las estatinas pues son efectivas en disminuir los niveles de LDLc, triglicéridos e incrementar concentraciones plasmáticas de HDLc<sup>40</sup>.

Las estatinas pueden ser indicadas en la prevención primaria de los pacientes con DM2, siempre que se tenga en cuenta su RC y no solo los valores de concentraciones de lípidos en sangre. La intensidad del tratamiento con estatinas se ha dividido en tres categorías: alta, moderada y baja (**Tabla**)<sup>40,41</sup>.

Son recomendadas altas dosis para el tratamiento con estos medicamentos en los enfermos con historia de ECV o que tengan asociado otro FR coronario<sup>15,41</sup>. Las guías de prevención cardiovascular de 2019<sup>15</sup> recomiendan el uso de estatinas de moderada intensidad (Clase I) en los diabéticos tipo 2 con edades entre 40 y 75 años y la presencia de FR; de igual manera, en los pacientes con alto RC se deben usar estos medicamentos a una dosis de alta intensidad (Clase II). Se ha demostrado que este tratamiento disminuye la frecuencia de eventos cardiovasculares adversos. En un metaanálisis<sup>42</sup> se encontró una disminución de un 25% del riesgo de estos eventos en diabéticos tipo 2 y 1 que realizaron tratamiento con estatinas a dosis de moderada a elevada intensidad, al compararlos con una población de pacientes no diabéticos.

Las dosis intensivas de estos fármacos en los pacientes con DM2 se prefieren en aquellos que tienen algunos de los siguientes FR asociados<sup>15</sup>:

- DM2 de 10 o más años de evolución.
- Albuminuria mayor o igual de 30 mcg albúmina/mg de creatinina.
- Tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Presencia de retinopatía.
- Presencia de neuropatía.
- Índice tobillo-brazo menor de 0,9.

Los objetivos recomendados son mantener los siguientes valores plasmáticos: HDLc mayores de 40 mg/dL o 1 mmol/L en hombres, y de 50 mg/dL o 1,3 mmol/L en mujeres; triglicéridos menor de 150 mg/dl o 1,7 mmol/L; LDLc menor e igual de 70 mg/dL o 2 mmol/L en los de alto riesgo y de 55 mg/dL o 2,6 mmol/L, en los de muy alto riesgo<sup>40</sup>.

Entre los cambios de estilo más favorables se encuentran la dieta basada en la disminución de la ingestión de bebidas azucaradas, grasas saturadas, transaturadas, colesterol y el incremento de la ingestión de verduras, frutas, nueces, fibras y pescado. Además, es importante el control del peso corporal y la realización de ejercicio físico regular<sup>15,43</sup>.

Para instaurar el tratamiento con estatinas es importante tener en cuenta la individualidad del paciente, las reacciones adversas y la tolerancia al medicamento. En los pacientes con muy alto riesgo, cuando la terapia con dosis máxima no consigue el objetivo de cifras de LDLc <70 mg/dL (1,8 mmol/L), se pueden asociar con ezetimibe (10 mg/día); fármaco que reduce los valores de LDLc en 13-20%, con baja incidencia de efectos secundarios. Si aun así los valores de LDLc se mantienen elevados, se reco-

**Tabla.** Intensidad del tratamiento con estatinas según fármacos y dosis.

Intensidad	Fármaco	Dosis	Efecto sobre LDLc
Alta	- Atorvastatina	80 mg/día	Reducción ≥ 50%
	- Rosuvastatina	40 mg/día	
Moderada	- Atorvastatina	20 mg/día	Reducción 30 - 49%
	- Rosuvastatina	10 mg/día	
	- Simvastatina	20 a 40 mg/día	
	- Pravastatina	80 mg/día	
	- Lovastatina	80 mg/día	
	- Fluvastatina XL	80 mg/día	
	- Fluvastatina	40 mg 2 veces/día	
Baja	- Pitavastatina	1 a 4 mg/día	Reducción < 30%
	- Simvastatina	10 mg/día	
	- Pravastatina	10-20 mg/día	
	- Lovastatina	20 mg/día	
	- Fluvastatina	20 a 40 mg/día	

LDLc, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (siglas en inglés).

mienda indicar anticuerpos monoclonales del tipo de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK-9): evolocumab y arilocumab. Su combinación con estatinas disminuye las concentraciones de LDLc entre 43-64%. Son muy efectivos en los casos con hipercolesterolemia familiar, usados de forma subcutánea en semanas alternas. Estos fármacos disminuyen significativamente los valores de LDLc, con pocos efectos secundarios y gran seguridad<sup>40,44-48</sup>.

La asociación de estatinas y fijadores de los ácidos biliares, como la colestiramina y el colestipol es otra opción terapéutica, con pocos efectos secundarios sistémicos, aunque se asocian a trastornos gastrointestinales, como constipación; y pueden causar hipertrigliceridemia grave cuando los triglicéridos son mayores o iguales a 300 mg/dL ( $\geq 3,4$  mmol/L)<sup>40</sup>. Asociados además con ezetimibe reducen el LDLc e incrementan los valores de HDLc en un 15-20% y un 13-20%, respectivamente.

Para los diabéticos tipo 2 con valores de triglicéridos mayores de 5,7 mmol/L, o mayor o igual de 500 mg/dL se recomienda evaluar causas secundarias de hipertrigliceridemia y considerar un tratamiento médico para evitar riesgo de pancreatitis. En estos casos evitar la ingestión de alcohol es una medida elemental<sup>40</sup>.

Se puede evaluar y recomendar un fibrato, como el gemfibrozilo, si los triglicéridos se encuentran elevados y el HDLc reducido, puesto que no se recomienda su combinación con las estatinas debido a que eleva las transaminasas e incrementa el riesgo de miositis y rabdomiólisis, sin beneficios cardiovasculares demostrados. Como tampoco lo ha demostrado la combinación de estatinas y niacinas, que puede incrementar el riesgo de accidente vascular encefálico. El uso de omega 3 en dosis de 2 a 4 g/día es otra opción de tratamiento<sup>40</sup>.

### Síndrome dismetabólico

El síndrome dismetabólico es frecuente en la DM2. Fue definido, según los criterios de la *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III)*<sup>49</sup>, por la presencia de tres de los siguientes 5 componentes: obesidad abdominal (circunferencia abdominal mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres), triglicéridos elevados (mayor de 1,7 mmol/L), HDLc en hombres menor de 0,9 mmol/L y de 1 mmol/L en mujeres, presencia de hipertensión arterial (cifras mayores o iguales a 130/85 mmHg) o tratamiento antihipertensivo previo e hiperglucemia basal mayor de 6,1 mmol/L.

En un estudio publicado en el 2015<sup>50</sup> se evidenció una prevalencia del 58% de este síndrome en los diabéticos tipo 2, el cual predominó tres veces más en las mujeres diabéticas que en los hombres. Sus componentes más prevalentes fueron la HTA, seguida por la obesidad central, los niveles bajos de HDLc y la hipertrigliceridemia.

### Hábito de fumar

La prevalencia de tabaquismo en diabéticos es la misma que en la población general. Este FR incrementa la posibilidad de padecer DM2 porque aumenta la resistencia a la insulina, acelera la aparición de las complicaciones microvasculares, de la enfermedad aterosclerótica y la incidencia de muerte prematura. El objetivo, sin dudas, es la abstinencia del hábito de fumar y evitar el tabaquismo pasivo<sup>15</sup>.

### Obesidad

La obesidad y el sobrepeso son frecuentes en la DM2, el 80% de ellos son obesos, por lo que dentro del tratamiento es importante lograr una reducción del peso corporal del paciente. Los que padezcan DM2 deben tener de un 7 a un 10% de descenso del peso entre seis meses a un año, luego de iniciado el tratamiento, se recomienda una pérdida de más de un 5% del peso inicial durante los primeros tres meses de terapéutica y elegir el medicamento hipoglucemiante según el índice de masa corporal (IMC), sobre todo cuando sus valores son mayores e iguales a 27 kg/m<sup>2</sup><sup>15</sup>.

Los antidiabéticos orales que se han asociado a una disminución del IMC, son la metformina, los inhibidores de la alfa glucosidasa y los inhibidores del SGLT-2<sup>51,52</sup>. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) son considerados neutrales en cuanto al peso corporal, aunque un reciente metaanálisis<sup>52</sup> de 227 estudios controlados y aleatorizados sobre el uso de estos medicamentos en el tratamiento de los diabéticos tipo 2 obesos, encontró que los cambios en las concentraciones plasmáticas de HbA1c no estuvieron relacionados con el IMC, e indicó que estos pacientes (con DM2 y obesidad) se benefician de los mismos fármacos que los no obesos.

Si el IMC es mayor o igual a 40 kg/m<sup>2</sup> la cirugía metabólica puede ser recomendada como una opción de tratamiento, si no existen contraindicaciones para la realización de esta, sobre todo en los diabéticos tipo 2 que no controlan los valores de glucemia a pesar de los medicamentos hipoglucemiantes ora-



les e inyectados<sup>51,53</sup>.

En los diabéticos tipo 2 obesos se recomienda evitar el uso innecesario de medicamentos como: antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, esteroides, anticonvulsivos (incluso la gabapentina), anticonceptivos orales que contengan progestágenos, y algunos antihistamínicos y anticolinérgicos que puedan contribuir a la ganancia o no de pérdida de peso<sup>51,54</sup>.

Se debe tener en cuenta que la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, *Food and Drug Administration*) ha aprobado el uso de ciertos medicamentos a corto o largo plazo para lograr el control del peso corporal. La fentermina está indicada por varias semanas, de conjunto con la dieta y el ejercicio físico, y otros medicamentos como orlistat, olcaserin y glucagón, así como agonista de los receptores del péptido 1, se han considerado para uso a más largo plazo para los pacientes diabéticos con IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>, sobre todo si presentan otros FR como: HTA y dislipidemia<sup>51,55,56</sup>. Ninguno debe ser utilizado en las embarazadas, en pacientes con carcinoma tiroideo, síndrome neuropéptico maligno y se debe tener precaución en las mujeres diabéticas en edades reproductivas<sup>50</sup>.

Los diabéticos tipo 2 tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y demencia que los no diabéticos. El deterioro cognitivo puede manifestarse en el habla, la atención, la memoria visual y verbal y en las funciones de coordinación y psicomotoras. Estas afecciones se han adjudicado a los daños micro y macrovasculares que aparecen en el cerebro por la hiperglucemia y la hiperinsulinemia<sup>57,58</sup>.

## CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 2 es una afección frecuente que incrementa la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Su prevención en estos pacientes es esencial, por lo que la intensidad del tratamiento debe adaptarse a la magnitud del riesgo, cuya predicción será siempre parte de la estrategia terapéutica. Aunque no existe un modelo único de estimación del riesgo, se debe lograr el control óptimo e integral de los factores de riesgo cardiovascular, de la misma forma en que se pretende obtener el control glucémico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Supl 1):S14-80. [DOI]
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2015;33(2):97-111. [DOI]
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: Eighth Edition 2017 [Internet]. Bruselas: International Diabetes Federation; 2017 [citado 21 Ago 2020]. Disponible en: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf)
4. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324(7343):939-42. [DOI]
5. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2012;38(5):420-7. [DOI]
6. Stam-Slob MC, van der Graaf Y, de Borst GJ, Cramer MJ, Kappelle LJ, Westerink J, et al. Effect of Type 2 Diabetes on Recurrent Major Cardiovascular Events for Patients With Symptomatic Vascular Disease at Different Locations. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1528-35. [DOI]
7. Standards of medical care in diabetes 2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015;38(Supl 1):54. [DOI]
8. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supl 1):S86-104. [DOI]
9. Goff DC, 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 Supl 2):S49-73. [DOI]
10. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al. Predicting macro and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1193-9. [DOI]
11. Lopes-Virella MF, Carter RE, Gilbert GE, Klein RL,

- Jaffa M, Jenkins AJ, *et al.* Risk factors related to inflammation and endothelial dysfunction in the DCCT/EDIC cohort and their relationship with nephropathy and macrovascular complications. *Diabetes Care.* 2008;31(10):2006-12. [DOI]
12. Griffin E, Re A, Hamel N, Fu C, Bush H, McCaffrey T, *et al.* A link between diabetes and atherosclerosis: Glucose regulates expression of CD36 at the level of translation. *Nat Med.* 2001;7(7):840-6. [DOI]
  13. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2017;40(Supl 1):S4-5. [DOI]
  14. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, *et al.* Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart.* 2012;98(9):691-8. [DOI]
  15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al.* Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(10):939.e1-87. [DOI]
  16. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):1376-414. [DOI]
  17. De Cosmo S, Copetti M, Lamacchia O, Fontana A, Massa M, Morini E, *et al.* Development and validation of a predicting model of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2830-5. [DOI]
  18. Piniés JA, González-Carril F, Arteagoitia JM, Irigoien I, Alzibar JM, Rodríguez-Murua JL, *et al.* Development of a prediction model for fatal and non-fatal coronary heart disease and cardiovascular disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: the Basque Country Prospective Complications and Mortality Study risk engine (BASCORE). *Diabetologia.* 2014;57(11):2324-33. [DOI]
  19. Piniés JA, Gonzalez-Carril F, Arteagoitia JM. Escalas de cálculo del riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes. ¿Qué son y de qué nos sirven? *Av Diabetol.* 2015;31(3):102-12. [DOI]
  20. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart.* 2014;100(Supl 2):II1-II67. [DOI]
  21. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, *et al.* A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(5):339-55. [DOI]
  22. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, *et al.* Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(2):111.e1-69. [DOI]
  23. Association American Diabetes. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(9):2045-7. [DOI]
  24. Jiménez-Corona A, Aguilar-Salinas C.A, Rojas-Martínez R, Hernández-Ávila M. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Publica Mex.* 2013;55(Supl 2):S137-43. [DOI]
  25. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(8):543-51. [DOI]
  26. Thomas RJ, Balady G, Banka G, Beckie TM, Chiu J, Gokak S, *et al.* 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1814-37. [DOI]
  27. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, *et al.* Guía de práctica Clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(2):136.e1-56. [DOI]
  28. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, *et al.* Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(2):160.e1-78. [DOI]
  29. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85. [DOI]
  30. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(6):603-15. [DOI]

31. Carey RM, Whelton PK. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):351-8. [DOI]
32. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. [DOI]
33. Moura CS, Rosenberg ZB, Abrahamowicz M, Bernatsky S, Behloul H, Pilote L. Treatment discontinuation and clinical events in type 2 diabetes patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or NPH insulin as third-line therapy. *J Diabetes Res* [Internet]. 2018 [citado 5 Sep 2020];2018:4817178. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/4817178>
34. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. [DOI]
35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. [DOI]
36. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2018;39(5):363-70. [DOI]
37. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-934. [DOI]
38. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(11):1200-8. [DOI]
39. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J.* 2016;40(4):253-71. [DOI]
40. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2021-31. [DOI]
41. Grundy SM, Stone NJ. 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines: Synopsis of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety Cholesterol Guideline. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):779-83. [DOI]
42. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(4):212-7. [DOI]
43. de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs.* 2012;72(18):2365-73. [DOI]
44. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97. [DOI]
45. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2446-53. [DOI]
46. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, Farid TA, Khan S, Atlas M, et al. Increased Risk of Adverse Neurocognitive Outcomes With Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2017 [citado 16 Sep 2020];10(1):e003153. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.116.003153>
47. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(5):471-82. [DOI]
48. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. [DOI]
49. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97. [DOI]
50. Nsiah K, Shang VO, Boateng KA, Mensah FO.

- Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(2):133-8. [DOI]
51. Riddle MC, Bakris G, Boulton AJ, Blonde L, D'Alessio D, Greene EL, et al. Big Topics for Diabetes Care in 2018: Clinical Guidelines, Costs of Diabetes, and Information Technology. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1327-9. [DOI]
52. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;315(22):2424-34. [DOI]
53. Cai X, Yang W, Gao X, Zhou L, Han X, Ji L. Baseline Body Mass Index and the Efficacy of Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 21 Sep 2020];11(12):e0166625. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166625>
54. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organi-
- zations. *Diabetes Care.* 2016;39(6):861-77. [DOI]
55. Wycherley TP, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Weight loss on a structured hypocaloric diet with or without exercise improves emotional distress and quality of life in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2014;5(1):94-8. [DOI]
56. Drugs. Phentermine FDA prescribing information, side effects and uses. *Drugs* [Internet]. 2020 [citado 22 Sep 2020]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/phentermine>
57. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22. [DOI]
58. Wong RH, Scholey A, Howe PR. Assessing pre-morbid cognitive ability in adults with type 2 diabetes mellitus a review with implications for future intervention studies. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2014 [citado 22 Sep 2020];14(11):547. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0547-4>