

Cómo evaluar el riesgo cardiovascular en una persona con diabetes mellitus tipo 2

Clara Viñals Domenech¹, Emilio Ortega Martínez de Victoria¹⁻³

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona. ² Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Madrid

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, riesgo cardiovascular, dislipemia, enfermedad cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular.

RESUMEN

La evaluación del riesgo y la prevención de la enfermedad cardiovascular son, posiblemente, unas de las acciones clínicas de mayor trascendencia en la salud de las personas con diabetes. En la diabetes, los factores de mayor peso en el riesgo cardiovascular son la edad en el momento del diagnóstico, la naturaleza aterogénica de la dislipemia, la presencia de complicaciones crónicas, el grado de control glucémico y la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular concurrentes. Muchos de estos factores de riesgo no están presentes en las escalas de riesgo poblacionales y, por este motivo, no deben usarse en estas personas *a priori* en situación de alto riesgo cardiovascular. Así, para la prevención cardiovascular consideramos objetivos concretos acordes con el mayor riesgo basal, extremo en prevención secundaria. Finalmente, el fenotipado fisiopatológico detallado (incluyendo la detección de aterosclerosis preclínica, la genética, la respuesta esperada y el valor añadido de los fármacos) se consolidará progresivamente en la personalización del tratamiento de prevención cardiovascular en estas personas con diabetes.

IMPORTANCIA DE EVALUAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES: UNA VISIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Prevalencia de la diabetes en España

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en España es del 13,8 %, con casi la mitad de los casos sin diagnosticar¹. Recientemente, el estudio Di@bet.es² determinó que la incidencia acumulada de DM en España es de 11,6 casos/1000 personas-año. La DM tipo 2 (DM2) constituye el 90 % del total de DM, mientras que menos del 10 % corresponde a la DM tipo 1 (DM1). La DM es una de las causas principales de enfermedad cardiovascular (ECV), ceguera, amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores, insuficiencia renal y mortalidad. Este aumento de la prevalencia se explica por el envejecimiento de la población, la mayor supervivencia de las personas con DM debido a un mejor tratamiento y el incremento de la obesidad por cambios en el estilo de vida; la prevalencia del sedentarismo y una alimentación poco saludable es elevada³.

Riesgo cardiovascular incrementado tanto en hombres como en mujeres

La DM confiere aproximadamente un riesgo doble de padecer un evento cardiovascular (CV), independientemente de otros factores de riesgo convencionales⁴. En promedio, el 32,2 % de las personas con DM2 ha sufrido algún evento CV; la ECV es la principal causa (50 % del total) de mortalidad en estas personas, y la enfermedad coronaria y el ictus son los responsables principales⁵. A pesar de que un mejor abordaje terapéutico ha ayudado a reducir la incidencia de eventos CV (en especial en la DM1), el riesgo CV (RCV) de personas con DM1 o DM2 sigue siendo superior en comparación con el de la población sin DM⁶.

En la población general, la prevalencia de ECV está aumentando proporcionalmente más en los hombres, pero en edades avanzadas el ictus sigue siendo más prevalente en las mujeres. Estas diferencias entre hombres y mujeres tienden a desaparecer en la DM; de hecho, las mujeres con DM2 tienen un exceso de riesgo de incidencia de eventos CV un 25-50 % mayor en comparación con los hombres^{7,8}.

Gasto sanitario

La ECV contribuye al 20–49 % del coste directo total del tratamiento de la DM2. El tratamiento de pacientes con ECV y DM2 implica un aumento del coste de entre 3418 y 99 705 dólares, en comparación con el de las personas con DM2 sin ECV⁹.

INCREMENTO DEL RIESGO, UN CONOCIMIENTO PARCIAL Y HETEROGÉNEO: PROTAGONISTAS

Edad en el momento del diagnóstico

La edad puede ser la forma más sencilla y simple de evaluar el RCV de una persona con DM, sobre todo si consideramos, como no puede ser de otra forma, la expectativa vital. Las guías clínicas recomiendan un abordaje intensivo de los factores de riesgo en las personas con DM2 a partir de los 40 años de edad¹⁰. Estudios recientes han remarcado el profundo impacto de la edad al inicio como predictor de años de vida perdidos. Un comienzo de la DM2 a una edad más joven conlleva menor esperanza de vida y mayor riesgo de ECV; el diagnóstico de DM2 a los 20 años de vida puede conllevar la pérdida de una década en la esperanza de vida, mientras que el diagnóstico a los 80 años no impactará en esta esperanza de vida¹¹. Por tanto, será importante tener un posicionamiento estricto en la prevención CV en aquellas personas con diagnóstico de DM2 a una edad joven, muy especialmente antes de los 45–50 años, es decir, menos de un 7–8 % de las personas con DM.

Riesgo lipídico residual

Terapéuticamente, es primordial el descenso adicional del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) para reducir el riesgo lipídico en DM. Gran parte del riesgo lipídico residual reside en el descenso insuficiente de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de acuerdo con dos realidades:

- El riesgo basal *a priori* alto/muy alto/extremo de la DM¹².
- El mayor número de partículas de LDL que vehiculan la misma cantidad de colesterol y que caracteriza a la dislipemia diabética en comparación con otras dislipemias no aterogénicas (revisado en profundidad en Bayturan et al.¹³).

Los modelos curvilíneos, en contra de los modelos lineales, representan mejor la relación entre descenso absoluto de RCV y reducción de LDL: mientras que la reducción absoluta del riesgo comienza a ser marginal por debajo de 100 mg/dl de LDL en muchos escenarios clínicos, en las personas con DM

(en especial en las que ya han tenido un evento) existe aún un beneficio absoluto considerable al reducir el c-LDL hasta niveles inferiores a 55 mg/dl¹². Por ejemplo, mientras que en prevención primaria el número que es necesario tratar para prevenir un evento CV gracias a la reducción de c-LDL de 130 a 100 mg/dl será de 83 personas, en prevención secundaria y DM este número que es necesario tratar será de 16, incluso para un descenso de c-LDL desde un nivel más bajo (c-LDL de 100 a 70 mg/dl). A mayor riesgo basal, mayor beneficio de seguir reduciendo el c-LDL, por lo que será más importante reservar para estas personas las estrategias más estrictas¹⁴.

Dislipemia aterogénica

El otro factor lipídico responsable del riesgo residual en DM es la dislipemia aterogénica (DA), cuya evaluación queda hoy limitada a cifras elevadas de triglicéridos y bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). La determinación de la apolipoproteína (Apo) B podría mejorar esta evaluación. La ApoB está presente en las lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia y LDL, es decir, el total de partículas aterogénicas¹⁵. En situaciones normales, más del 90 % de la ApoB se encuentra en LDL. En la DA, la determinación de ApoB captaría mejor el riesgo lipídico al detectar mayor número de partículas de c-LDL (que son además más pequeñas, densas, oxidadas y aterogénicas), mayor número de lipoproteínas ricas en triglicéridos (y también en colesterol), lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia y sus remanentes. De hecho, la ApoB se asocia a la progresión de la placa de ateroma en personas con DM y c-LDL controlado, junto con otros factores como el volumen de la placa inicial, la presión arterial y el c-HDL bajo¹³.

La hiperglucemia y la hipoglucemia

La asociación entre mortalidad y control glucémico tiene forma de J. Por un lado, la hipoglucemia, como efecto adverso del tratamiento de la DM, se asocia a un riesgo aumentado de eventos CV y mortalidad global tanto en personas con DM1 como DM2 tratadas con insulina. Además, el riesgo de un evento CV después de un evento hipoglucémico grave persiste durante meses y años¹⁶. La asociación entre hipoglucemia, eventos CV y mortalidad es multifactorial. El riesgo de hipoglucemia, por tanto, debe tenerse en cuenta al escoger la terapia hipoglucemiante, así como para definir los objetivos de control¹⁷.

En el otro extremo de esta J: a mayor concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), mayor riesgo de eventos CV y mortalidad global de manera independiente de otros

factores de RCV (FRCV)¹⁸. Se estima que por cada 1 % de aumento de HbA_{1c} en población con DM2 hay un 12 % más de exceso de riesgo de mortalidad global y un 14 % de mortalidad CV en comparación con la población sin DM¹⁹. En qué intervalo de HbA_{1c} entre la hipoglucemia y la hiperglucemia encontramos el equilibrio responsable de no incremento de riesgo no está claro, y dependería, entre otros factores, de subgrupos de pacientes, momento de la evolución de la enfermedad y terapias hipoglucemiantes con las que se llega a este nivel.

Factores de riesgo «clásicos»

La DM2 se acompaña generalmente de una mayor prevalencia de otros FRCV conocidos (especialmente hipertensión arterial); esta es una de las razones que explican el exceso de riesgo. Se ha estimado que al menos el 40 % de los eventos coronarios incidentes en pacientes con DM2 podría prevenirse si estos factores de riesgo modificables estuvieran controlados²⁰. En la tabla 1 se muestran los FRCV clásicos y no clásicos. En el estudio de Framingham se objetivó que el 85 % del exceso de riesgo por un evento ateroesclerótico se debía a uno o más factores de riesgo. En el estudio INTERHEART, el 80 % del riesgo de infarto agudo de miocardio se debía a cinco factores de riesgo: tabaquismo, dislipemia, hipertensión, DM y obesidad²¹. Será importante, pues, tratar, trabajar y controlar los factores de riesgo convencional para disminuir el RCV en personas con DM.

Complicaciones crónicas: la importancia de la enfermedad renal

Las complicaciones crónicas tienen un papel importante en el RCV y la mortalidad en personas con DM^{22,23}. Una in-

formación tan sencilla como el número de complicaciones crónicas (0, 1, 2 o 3) puede tener más peso en la predicción de eventos CV en personas con DM que los propios FRCV. La presencia de complicaciones microvasculares confiere un RCV superior a presentar FRCV no controlados, como por ejemplo: presión arterial >140/90 mmHg, HbA_{1c} >7 % o c-LDL >2,5 mmol/l. El riesgo es aditivo de acuerdo con el número de complicaciones presentes²⁴. Añadir la presencia de complicaciones microvasculares a ciertos algoritmos de RCV puede reclasificar el riesgo de ECV y llevar a recomendar un cambio en la intensidad terapéutica en un 9-12 % de los pacientes.

Como complicación aislada, la retinopatía se asocia a eventos CV futuros. La presencia de complicaciones renales (micro/macroalbuminuria o deterioro de estadio renal) desempeña un papel muy relevante en el exceso de riesgo de las personas con DM¹⁹. La nefropatía diabética varía de microalbuminuria a enfermedad renal crónica avanzada, y el riesgo de progresión de esta depende de la presencia de hipertensión no controlada, dislipemia, mal control glucémico, tabaquismo y predisposición genética²⁵, además de la duración de la DM.

Tiempo de evolución de la diabetes y riesgo «equivalente»

Esta idea aún genera debate. Estudios previos han mostrado cómo la DM2 de corta evolución no parece ser equivalente en riesgo a haber padecido un infarto previo, ya que el riesgo de mortalidad es más alto en el último caso²⁶. La DM2 sí puede considerarse un equivalente de riesgo después de 8-10 años del diagnóstico²⁷, por lo que la duración de la DM es un factor importante en la consideración de la DM como potencial equivalente de RCV. La DM presenta el

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Factores de riesgo mayores	Factores de riesgo adicionales	Factores de riesgo no tradicionales
Edad	Obesidad, obesidad abdominal	Aumento de lipoproteína(a)
Colesterol total alto	Historia familiar de dislipemia	Aumento de factores de coagulación
c-HDL alto	Aumento de partículas de c-LDL pequeñas y densas	Aumento de marcadores de inflamación
c-LDL alto	Aumento de ApoB	Aumento de niveles de homocisteína
Diabetes mellitus	Hipertrigliceridemia	ApoE4
Hipertensión	Síndrome del ovario poliquístico	Aumento de ácido úrico
Enfermedad renal crónica	Triada dislipémica: hipertrigliceridemia, c-HDL bajo y exceso de partículas c-LDL pequeñas y densas	Aumento de partículas remanentes ricas en triglicéridos
Tabaquismo		
Historia familiar de ECVA		

Adaptada de Jellinger et al.³⁷.

ApoB: apolipoproteína B; ApoE4: apolipoproteína E4; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

doble de RCV. Este exceso de riesgo es un continuo que va desde el RCV relativamente bajo a corto o medio plazo en las personas con DM2 recién diagnosticada o de corta duración sin complicaciones, hasta un riesgo elevado en personas con DM2 con cardiopatía isquémica, proteinuria o descenso de filtrado glomerular²⁸.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Quizá, antes de presentar las tres aproximaciones actuales para evaluar el RCV, podemos preguntarnos acerca de cuándo y cómo. En el estudio UKPDS, el 30 % de los participantes con DM de nuevo diagnóstico tenía complicaciones microvasculares, lo que sugería una evolución prolongada de la enfermedad²⁹. De forma similar, estudios más recientes³⁰ confirman que en el momento del diagnóstico existe un porcentaje elevado (36 %) de personas con complicaciones microangiopáticas; el sexo masculino y la HbA_{1c} son predictores de estas complicaciones³⁰. Para llegar a esta conclusión hacemos una minuciosa evaluación de estas complicaciones (imagen de retina, detección de microalbuminuria superior a un dintel concreto o sensibilidad vibratoria), porque nos ayuda a definir el seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

La forma de evaluar las complicaciones macrovasculares es más «grosera»: haber o no haber padecido un evento CV previo, que sería el equivalente en la evaluación de la microangiopatía a disminución o no de la visión, el filtrado alterado o la presencia o ausencia de una úlcera neuropática. Cabe preguntarse si la evaluación de la aterosclerosis podría ser una ayuda importante para definir, como lo hacemos en las complicaciones microangiopáticas, el seguimiento, el tratamiento y los objetivos de estos pacientes en su prevención CV.

Tras haber definido los protagonistas del RCV en la DM, cuyo conocimiento es en sí mismo una forma de evaluación del RCV, indicamos las tres estrategias que actualmente se usan en personas con DM:

- Uso de escalas de riesgo.
- Consideración de la DM como condición *a priori* de riesgo elevado.
- Incorporación de la medicina de prevención personalizada.

Las escalas de riesgo cardiovascular: la diabetes como una variable más y escalas específicas en diabetes

La recomendación para reducir la ECV en la práctica clínica es evaluar el RCV global (escalas de riesgo) y actuar

proporcionalmente a este: medidas farmacológicas o no farmacológicas, objetivos, seguimiento, etc. Idealmente, las escalas de RCV deberían ser específicas para cada población. En nuestro país, esta aproximación es la que se recomienda en la estrategia Framingham Risk Score-REGICOR, una muy buena adaptación (y posterior validación) a población española de la escala original de Framingham. Sin embargo, la DM se incorpora en esta ecuación solo como una variable dicotómica (sí/no), sin contar con ninguno de los elementos discutidos previamente. Esta estrategia solo prioriza, en general, el tratamiento en personas en riesgo alto (>10 %), aunque en su última revisión lo hace a partir de un riesgo intermedio (> 7,5 %) si la persona tiene DM con microalbuminuria, duración de la enfermedad superior a 10 años o HbA_{1c} >9 % (véase más extensamente en Díez et al.³¹).

Estas escalas de riesgo para población general adolecen de limitaciones que hacen que tengan una discreta capacidad predictiva en DM: gran dependencia de la edad y no incluir determinantes de riesgo propios de la DM (dislipemia aterogénica, complicaciones, control metabólico, fármacos, etc.). Por ello, se ha trabajado en múltiples modelos específicos para personas con DM. Entre ellos, los más conocidos son ADVANCE (desarrollado en la cohorte del estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) y UKPDS (desarrollado en la cohorte del United Kingdom Prospective Diabetes Study). El problema de estos modelos o escalas de predicción es que muchos carecen de validación externa, el perfil de pacientes con DM que han usado en el desarrollo es muy heterogéneo, se han creado con poblaciones no españolas/no mediterráneas y no son contemporáneas, lo que dificulta su uso en nuestro país. Por ello, no se recomienda ningún modelo específico para los pacientes con DM, debido a la baja capacidad para discriminar a la población y la dificultad para interpretar el riesgo a largo plazo de ECV³².

En población española, las escalas de riesgo ADVANCE y UKPDS identifican a una mayor proporción de pacientes con RCV alto (el 24 y el 22 %, respectivamente) en comparación con REGICOR (10 %). Hay discrepancias entre aquellos clasificados como de RCV alto con REGICOR, sobreestimando el riesgo para fumadores y con perfil lipídico más desfavorable³³. En personas con DM2 de reciente diagnóstico³⁴, se estimó el riesgo de ECV a los cinco años utilizando diversas escalas de riesgo de ECV, y se llegó a la conclusión de que ninguna de ellas tuvo un buen desempeño en personas con diagnóstico reciente de DM2.

Finalmente, hay que destacar una escala (Basque Country Risk Engine [BASCORE]) para evaluar el RCV en pobla-

ción española con DM de reciente diagnóstico, con una aceptable validez interna a dos y cinco años y que seguro que tiene margen de mejora³⁵.

A priori: simplicidad

Sin lugar a dudas, esta es la estrategia que recomendaríamos y la posición defendida por las sociedades científicas nacionales e internacionales de DM, aterosclerosis y cardiología^{12,36-40}. Estas sociedades consideran que el riesgo basal y la complejidad del RCV en la DM es tal que el riesgo de estas personas, en general, es *a priori* alto o muy alto, y en consecuencia se debe poner en marcha una prevención acorde con tal riesgo. En la tabla 2 se puede ver el grado de riesgo y los objetivos propuestos por las diferentes sociedades, consensos y guías clínicas.

Un paso hacia la evaluación personalizada del riesgo: fenotipos, genética e imagen

La DM2 es una enfermedad heterogénea, y poder establecer ciertos subgrupos de personas que evolucionarán de forma diferente puede ayudar a individualizar el tratamiento e identificar a aquellos individuos con mayor riesgo de complicaciones precoces. Se ha propuesto identificar cinco *clusters* fisiopatológicos o subgrupos de pacientes al diagnóstico de la DM2 tomando, como base, datos clínicos sencillos (edad en el momento del diagnóstico, índice de masa corporal, autoinmunidad, HbA_{1c}, HOMA-2 para estimar la función de la célula β y la resistencia a la insulina)^{41,42}. El subgrupo de mayor resistencia a la insulina (que representa un 15 % aproximadamente de las DM) es el que comienza a una edad más temprana (volvemos a hablar de este concepto) y presenta mayor incidencia de complicaciones CV, hepáticas y nefrológicas durante el seguimiento. Además, estos *clusters* tienen diferentes determinantes genéticos, lo que explica que estos grupos (y su riesgo) se mantengan a lo largo de la evolución de la enfermedad y no sean diferentes estadios de esta. Por tanto, poder hacer y «perder» un poco de tiempo al inicio de la DM puede ayudar a personalizar un tratamiento de prevención CV más intensivo y una trayectoria diferente.

La genética también puede ayudar a estratificar a una proporción importante de individuos con DM2 que pertenecen a estos subgrupos clínicos, puesto que su fisiopatología está en parte determinada genéticamente. Este nuevo fenotipado abre la puerta a crear puntuaciones poligénicas que identifiquen la heterogeneidad clínica y etiológica de los individuos con DM2 y, potencialmente, tendrá la capacidad de predecir la progresión de la enfermedad, el riesgo de complicaciones y la respuesta a una intervención conductual o farmacológica.

Finalmente, las guías clínicas¹² reconocen que la presencia de enfermedad aterosclerótica preclínica significativa es importante en la identificación de personas en especial RCV, y permite clasificar a aquellos que presentan RCV más elevado. La mejor herramienta diagnóstica clínica es la ecografía vascular de pared arterial carotídea o femoral. Queda por definir mejor qué es aterosclerosis preclínica «significativa», pero este concepto no se refiere a un incremento del grosor de la íntima media carotídea sin la existencia de placa aterosclerótica. En este sentido, en la DM2 de reciente diagnóstico, un 30 % aproximadamente de los pacientes presenta tres o más placas carotídeas. En el caso de las mujeres con DM2, esta mayor prevalencia (presencia y cantidad de placa) es especialmente relevante en comparación con mujeres sin DM2⁴³.

La prevención secundaria. Escenario de mayor riesgo y complejidad

El RCV, en las personas que ya han padecido un evento CV, es el más elevado. Si además estas personas padecen DM, estamos hablando del fenotipo de RCV más extremo junto con la prevención secundaria en la hipercolesterolemia familiar. En estos pacientes será importante un manejo aún más intensivo de los FRCV, y si el evento ha sido reciente, el riesgo será aún mayor⁴⁴.

Y AHORA, ¿QUÉ HACEMOS PARA LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR?

La mejor prevención cardiovascular es la remisión de la diabetes. La importancia del peso

Los pacientes que pierden ≥ 5 % del peso durante el primer año tras el diagnóstico de DM2 tienen **una disminución del 48 % de ECV** a los 10 años, en comparación con aquellos que mantienen su peso⁴⁵.

No olvidemos que la DM puede no ser una enfermedad para siempre. El estudio DIRECT se llevó a cabo en pacientes seguidos en atención primaria que tenían sobrepeso/obesidad (índice de masa corporal >25 kg/m²) y DM2 de <6 años de evolución. Fueron aleatorizados a un programa que incluía dieta sustitutiva frente a terapia estándar. Al año de seguimiento en el grupo de intervención, el 24 % consiguió una pérdida de peso ≥ 15 kg y el 46 % presentó remisión de la DM2, en comparación con el 0 y el 4 % del grupo control. La cantidad de peso perdido se asoció a una mayor tasa de remisión de la DM2: el 86 % de los que perdieron ≥ 15 kg en el primer año comparado con el 34 % de los que

Tabla 2. Objetivos de tratamiento para la prevención de la enfermedad cardiovascular

	Guías de la ESC/EAS/EASD ^{12,3,6}				Guías de la AHA/ACC/ADA ^{39,40}		Guías de la AACE/SED ^{37,38}	
			DM2 + FR					
Tabaco	No fumar							
Dieta	Dieta saludable baja en grasas saturadas con consumo de productos integrales, vegetales, fruta y pescado. Disminución de las calorías ingeridas en las personas con DM2 o sobrepeso u obesidad. Restricción de alcohol							
Actividad física	3,5-7 h de actividad física moderadamente vigorosa a la semana o 30-60 minutos la mayoría de los días. Combinar actividad física aeróbica y anaeróbica							
Presión arterial	<140/90 mmHg. <130/80 mmHg si hay un mayor RCV. Pero no <120/70 mmHg. Se recomienda tratamiento con IECA o ARA II sobre todo si hay microalbuminuria, albuminuria, proteinuria o hipertrofia del ventrículo izquierdo							
c-LDL	Riesgo extremo							
Colesterol no HDL	Riesgo muy alto							
ApoB	Riesgo muy alto							
	Prevenición secundaria: ECVA documentada clínica o en imagen. Síndrome coronario agudo (IAM o angina inestable), angina estable, revascularización coronaria, ictus, AIT, enfermedad arterial periférica ECVA documentada por imagen: placas significativas en coronariografía o TC coronarias, ecografía carotídea DM con afectación de órgano diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía), o ≥3 FR, o DM1 de >20 años de evolución	Disminución ≥50 % del c-LDL basal y c-LDL <55 mg/dl Colesterol no HDL <85 mg/dl ApoB <65 mg/dl Si el paciente no está con estatinas, es probable que se requieran estatinas de alta potencia. Si ya está con estatinas, deberá aumentarse la intensidad del tratamiento (incrementando a estatinas de alta potencia, añadiendo ezetimiba o iPCSK9)	DM (40-75 años) sin ECVA	Estatina de potencia alta Reducir el c-LDL un 50 %	ECVA progresiva, incluyendo angina inestable a pesar de c-LDL <70 mg/dl ECVA con DM, IRC en estadio 3/4 o HFHe Historia de ECVA prematura (hombres <55 años, mujeres <65 años)	Ha tenido o tiene hospitalización reciente por síndrome coronario agudo Enfermedad vascular coronaria, carotídea o periférica IRC en estadio 3/4 o DM con algún FR Riesgo calculado de 10 años >20 % HFHe	c-LDL <55 mg/dl Colesterol no HDL <80 mg/dl ApoB <70 mg/dl	

Continúa en la página siguiente

Tabla 2. (Continuación) Objetivos de tratamiento para la prevención de la enfermedad cardiovascular

	Guías de la ESC/EAS/EASD ^{12,3,6}	Guías de la AHA/ACC/ADA ^{39,40}	Guías de la AACE/SED ^{37,38}
c-LDL	IRC con TFGe <30 ml/min/1,73 m ² SCORE ≥10 % a los 10 años de ECV mortal HF con ECVA u otro FR		
Colesterol no HDL	FR único muy elevado: CT >310 mg/dl, c-LDL >190 mg/dl, presión arterial ≥180/110 mmHg HF sin otro FR DM sin lesión de órgano diana, DM ≥10 años de evolución sin otro FR	20-39 años con DM de larga evolución (DM1 >20 o DM2 >10 años), presencia de microalbuminuria, TFGe <60 ml/min/1,73 m ² , retinopatía, neuropatía o índice tobillo-brazo <0,9	IRC en estadio 3/4 o DM sin otros FR ≥2 FR Riesgo a los 10 años del 10-20 %
ApoB	IRC moderada (TFGe = 30-59 ml/min/1,73 m ²) SCORE ≥5 %-<10 % a los 10 años para ECV mortal		c-LDL <100 mg/dl Colesterol no HDL <130 mg/dl Apo B <90 mg/dl
Riesgo muy alto	DM1 <35 años, DM2 <50 años con <10 años de evolución sin otro FR SCORE ≥1 %-<5 % a los 10 años para ECV mortal		≤1 FR Riesgo a los 10 años <10 %
Riesgo moderado	SCORE <1 % a los 10 años para ECV mortal		c-LDL <100 mg/dl Colesterol no HDL <130 mg/dl ApoB <90 mg/dl
Riesgo bajo			c-LDL <130 mg/dl Colesterol no HDL <160 mg/dl ApoB no recomendada
Triglicéridos	No hay objetivo, pero <150 mg/dl indica menor riesgo y niveles más elevados marcan la necesidad de buscar otros FR		
DM	Hemoglobina glucosilada <7 % en general. Individualizar según la duración de la DM, comorbilidades y edad. Evitar las hipoglucemias		
Antiagregación	Evidencia sólida solo en prevención secundaria		

Tabla adaptada de guías clínicas^{12, 36-40}

AACE: American Association of Clinical Endocrinology; ACC: American College of Cardiology; ADA: American Diabetes Association; AHA: American Heart Association; AIT: accidente isquémico transitorio; ApoB: apolipoproteína B; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol no HDL: colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EAS: European Atherosclerosis Society; EASD: European Association for the Study of Diabetes; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ESC: European Society of Cardiology; FR: factor de riesgo; HF: hipercolesterolemia; HFHF: hipercolesterolemia familiar heterocigota; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; IRC: insuficiencia renal crónica; RCV: riesgo cardiovascular; SED: Sociedad Española de Diabetes; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

perdieron 5-10 kg de peso⁴⁶. Además de la enorme trascendencia para motivarnos en la aplicación de programas similares en nuestra práctica clínica, este estudio nos recuerda, una vez más, la importancia del peso.

En adultos con DM2 e índice de masa corporal ≥ 35 kg/m² (incluso 30-35 kg/m²), se debe considerar y discutir con el paciente la posibilidad de la indicación de cirugía bariátrica, en especial si hay un mal control metabólico o las comorbilidades asociadas son difíciles de controlar mediante estilo de vida o tratamiento farmacológico. En el 40-95 % de los pacientes con DM2, la cirugía bariátrica ha demostrado la casi o completa normalización de la glucemia, según el tiempo de evolución de la DM, el procedimiento quirúrgico utilizado, los niveles de péptido C, el tratamiento con insulina y los criterios de remisión utilizados⁴⁷. Además, la cirugía bariátrica mejora los FRCV y, a largo plazo, reduce la incidencia de DM2 y eventos CV⁴⁸.

Estrategia multifactorial: el dogma de la prevención cardiovascular en diabetes

El estudio STENO-2 fue el primer ensayo clínico en cuantificar el efecto de un control intensivo multifactorial con objetivos concretos de los factores de riesgo en pacientes con diagnóstico reciente de DM2 y microalbuminuria. Tras ocho años de seguimiento, el grupo de tratamiento intensivo tuvo un 53 % de reducción de riesgo de eventos CV, en comparación con el grupo de tratamiento convencional⁴⁹. El grupo de tratamiento intensivo también presentó menor riesgo de nefropatía, retinopatía y neuropatía autonómica. En el seguimiento posterior a los 13 años, se objetivó una reducción del 57 % de la mortalidad CV y del 59 % de eventos CV totales⁵⁰ y una ganancia de 7,9 años de vida tras los 21 años de seguimiento⁵¹.

La importancia del control multifactorial también se ha visto en estudios observacionales. Un estudio en población sueca con DM2 demuestra que las personas que tenían todos los FRCV (HbA_{1c}, c-LDL, albuminuria, no fumadores y presión arterial) controlados presentaban un riesgo de muerte, infarto de miocardio e ictus similar al de pacientes sin DM2⁵². También se pudo objetivar un incremento de eventos CV y mortalidad por cada factor de riesgo que no estaba controlado.

Lípidos, presión arterial y tabaco

La reducción del c-LDL es la piedra angular del tratamiento hipolipemiente en prevención CV de los individuos con o sin ECV aterosclerótica. Para llegar a los objetivos

definidos para cada paciente disponemos de modificaciones cualitativas de la dieta y fármacos seguros y eficaces como son las estatinas, la ezetimiba, las resinas y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9⁵³. Pero fijarnos únicamente en el c-LDL no siempre es suficiente, por lo que será importante considerar otros objetivos secundarios como el c-HDL, el colesterol no HDL y los triglicéridos³⁷. En la tabla 2 se pueden ver los objetivos de tratamiento según la categoría de RCV^{12,37}.

El uso de fibratos añadido a estatinas en aquellos pacientes con hipertrigliceridemia (>200 mg/dl) y c-HDL bajo <40 mg/dl podría ser beneficioso en la reducción del RCV residual de personas con DM2. Esta no es una evidencia directa, sino fruto de análisis secundarios de otros estudios con fibratos; por tanto, tendremos que esperar al estudio Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) para disponer de una mejor evidencia. Mientras, las dosis altas (4 g/día) de ácidos grasos ω -3 en particular (una forma purificada de ácido eicosapentanoico) han mostrado reducir de forma consistente los eventos CV en personas con niveles de triglicéridos elevados, muchas de las cuales padecían DM⁵⁴.

El abandono del hábito tabáquico es la prioridad preventiva en las personas con DM. El control de la presión arterial es importantísimo en la prevención CV y la incidencia/progresión de la nefropatía diabética. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son la primera línea de tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial, y el objetivo general de control es una presión arterial <140/90 mmHg. En algunos pacientes, en especial los más jóvenes y con algún grado de nefropatía, se recomiendan objetivos más estrictos de presión arterial (<130/80 mmHg, pero no <120/70 mmHg).

Importancia de la hemoglobina glucosilada

Si bien es difícil establecer cuál es el FRCV que más contribuye al riesgo de eventos⁵⁵, la evidencia del estudio STENO y de varios estudios observacionales indica un papel predominante en la prevención del control lipídico y tensional y la abstención tabáquica. La evidencia actual sugiere que el control de la glucemia es importante, pero no es el factor principal.

Hemos indicado que los estudios observacionales muestran que la hiperglucemia crónica (HbA_{1c}) se asocia a un mayor riesgo de complicaciones CV y mortalidad global en personas con DM, de manera independiente de otros FRCV⁵⁶. Los estudios aleatorizados y controlados nos dicen que las

estrategias intensivas frente a las no intensivas tienen dos patrones diferentes: por un lado, aquellas de control intensivo podrían reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio no fatal (hasta un 15 %), pero, en cambio, otras no parecen reducir ni la mortalidad global ni la cardiovascular⁵⁷. Así, en el Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), estudio realizado en personas con DM2 y mal control crónico, el control intensivo frente al convencional no redujo los eventos CV ni la mortalidad, lo que indica que, en personas con una DM de más tiempo de evolución, un control intensivo puede no ser beneficioso en este aspecto⁵⁸. Sin embargo, en aquellas personas con DM de corta evolución, un control glucémico estricto desde el inicio puede ofrecer (efecto legado) protección tardía o retrasar las complicaciones a largo plazo.

El valor añadido de los fármacos/estrategias hipoglucemiantes: el porqué de las cosas

Globalmente, las estrategias de disminución de la glucemia (ya sea con intensificación del estilo de vida como con terapia hipoglucemiante) han demostrado una disminución del compuesto de eventos cardiovasculares mayores (MACE) de un 8 %. Si estas estrategias consiguen reducción ponderal, aportan un beneficio añadido de reducción de un 5,9 % del

riesgo de insuficiencia cardíaca y un mayor beneficio en la reducción de MACE. En este sentido, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 han demostrado una reducción consistente de un 13 % en MACE en aquellas personas con ECV establecida o riesgo muy alto (pacientes con nefropatía), y de un 8 % en aquellas en situación de prevención primaria⁵⁹.

Finalmente, la «pandemia» de estudios de seguridad/beneficio CV conocidos como *cardiovascular outcome trials* (CVOT) ha aportado información mecanicista valiosa adicional para desenmascarar algunos beneficios de esta prevención CV: nuevos mecanismos preventivos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y efectos antiateroscleróticos y multifactoriales de los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, y refuerza el concepto de que la reducción de la HbA_{1c} por sí misma explica parte del beneficio CV de estos fármacos. Por tanto, a la hora de elegir el tratamiento en las personas con DM2, será importante seleccionar aquellas terapias con efecto hipoglucemiante seguro (evitando la hipoglucemia) y que han demostrado disminución de MACE y complicaciones como la insuficiencia cardíaca; asimismo, cabe considerar aquellos tratamientos que ayuden en la pérdida de peso, ya que tendrán efectos beneficiosos más allá del descenso de la HbA_{1c}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
2. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-9.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81.
4. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
5. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):1-19.
6. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-18.
7. Gnatiuc L, Herrington WG, Halsey J, Tuomilehto J, Fang X, Kim HC, et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):538-46.
8. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG, Reusch JEB. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*. 2019;62(10):1761-72.
9. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic burden of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic review. *Value Heal*. 2018;21(7):881-90.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
11. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality

- risks: findings from the Swedish National Diabetes Registry. *Circulation*. 2019;139(19):2228-37.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
 13. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2736-42.
 14. Robinson JG, Stone NJ. Identifying patients for aggressive cholesterol lowering: the risk curve concept. *Am J Cardiol*. 2006;98(10):1405-8.
 15. Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J*. 2005;26(3):210-2.
 16. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):316-22.
 17. Amiel SA, Aschner P, Childs B, Cryer PE, De Galan BE, Frier BM, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385-96.
 18. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e42551.
 19. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1720-32.
 20. Wong ND, Patao C, Malik S, Iloeje U. Preventable coronary heart disease events from control of cardiovascular risk factors in US adults with diabetes (projections from utilizing the UKPDS Risk Engine). *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1356-61.
 21. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
 22. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(7):514-25.
 23. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1238-44.
 24. Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):588-97.
 25. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2 Suppl):S25-32.
 26. Cano JF, Baena-Díez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2004-9.
 27. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of Diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):404-10.
 28. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56(4):686-95.
 29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
 30. Winkley K, Thomas SM, Sivaprasad S, Chamley M, Stahl D, Ismail K, et al. The clinical characteristics at diagnosis of type 2 diabetes in a multi-ethnic population: The South London Diabetes cohort (SOUL-D). *Diabetologia*. 2013;56(6):1272-81.
 31. Díez B, Miguel J, Colomer B, Estrella M, Misol C, Siso F, et al. Hipercolesterolemia. *Guies de Pràctica clínica: Guia Breu*. 2017. Disponible en: http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_breu_colesterol2017.pdf [último acceso: 4 de marzo de 2021].
 32. Chowdhury MZI, Yeasmin F, Rabi DM, Ronskley PE, Turin TC. Prognostic tools for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of C-statistics. *J Diabetes Complications*. 2019;33(1):98-111.
 33. Rodríguez-Poncelas A, Coll-de-Tuero G, Sáez M, Garrido-Martín JM, Millaruelo-Trillo JM, Barrot de-la-Puente J, et al. Comparison of different vascular risk engines in the identification of type 2 diabetes patients with high cardiovascular risk. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15(1):121.
 34. Read SH, Van Diepen M, Colhoun HM, Halbesma N, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Performance of cardiovascular disease risk scores in people diagnosed with type 2 diabetes: external validation using data from the National Scottish diabetes register. *Diabetes Care*. 2018;41(9):2010-8.
 35. Piniés JA, González-Carril F, Arteagoitia JM, Irigoien I, Altzibar 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.

36. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
37. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AACE 2017 guidelines American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):S1-87.
38. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Becerra A, Ortega E, Obaya JC, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk: update of the recommendations of the Diabetes and Cardiovascular Disease working group of the Spanish Diabetes Society (SED, 2018). *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(3):137-53.
39. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-350.
40. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S1-232.
41. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-9.
42. Udler MS, Kim J, Von Grotthuss M, Bonàs-Guarch S, Cole JB, Chiou J, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: a soft clustering analysis. *PLoS Med*. 2018;15(9):1-23.
43. Catalan M, Herreras Z, Pinyol M, Sala-Vila A, Amor AJ, De Groot E, et al. Prevalence by sex of preclinical carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(8):742-8.
44. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765.
45. Strelitz J, Ahern AL, Long GH, Hare MJL, Irving G, Boothby CE, et al. Moderate weight change following diabetes diagnosis and 10 year incidence of cardiovascular disease and mortality. *Diabetologia*. 2019;62(8):1391-402.
46. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-51.
47. 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(5):933-40.
48. Sheng B, Truong K, Spitler H, Zhang L, Tong X, Chen L. The long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes remission, microvascular and macrovascular complications, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(10):2724-32.
49. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
50. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
51. Gæde P, Oelgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59(11):2298-307.
52. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-44.
53. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941-50.
54. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
55. Nørgaard CH, Mosslemi M, Lee CJY, Torp-Pedersen C, Wong ND. The importance and role of multiple risk factor control in type 2 diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(5):35.
56. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8).
57. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(5):504-12.
58. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. from excitement to frustration? *Diabetologia*. 2009;52(7):1219-26.
59. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(5):418-35.