

EL RETO DEL MANEJO DIARIO DE LA DIABETES TIPO 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA

La diabetes mellitus y el riesgo cardiovascular. ¿Es necesario el tratamiento integral de la diabetes mellitus tipo 2 y los factores de riesgo cardiovascular?

Domingo Orozco Beltrán^{a,*}, Carlos de la Sen Fernández^a, Vicente Gil Guillén^a, Concepción Carratalá Munuera^a y Jorge Navarro Pérez^b

^a Cátedra de Medicina de Familia, Departamento de Medicina, Universidad Miguel Hernández, San Juan, Alicante, España

^b Departamento de Medicina, Universitat de València, València, España

PALABRAS CLAVE

Riesgo;
Diabetes tipo 2;
Enfermedad
cardiovascular;
Prevención;
Atención primaria

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (CV) son la primera causa de muerte en la población española, tanto en personas diabéticas como no diabéticas. En la diabetes, la enfermedad CV es entre 2 y 4 veces más frecuente, más precoz y más agresiva. Con las medidas actuales se puede llegar a una prevención del ~50% de la enfermedad CV. Los factores de riesgo CV en la diabetes son la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, el tabaquismo, la obesidad y el sedentarismo. Más del 80% de pacientes con diabetes tipo 2 presenta HTA y dislipemia, y aproximadamente un 15% sigue fumando. Pero menos de un 10% tiene todos estos factores controlados. Aunque la dislipemia es el factor más condicionante y el menos tratado, el mayor beneficio para la prevención CV se obtiene con la intervención integral sobre todos los factores de riesgo, reduciendo la presión arterial por debajo de 140/80 mmHg, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por debajo de 100 mg/dl, favoreciendo el abandono del tabaquismo, la realización regular de ejercicio, y manteniendo un peso lo más cercano al deseable (índice de masa corporal < 25 kg/m²). En prevención secundaria o con microangiopatía, los objetivos pueden ser más estrictos (130/80 mmHg de presión arterial y 80 mg/dl de cLDL). El tratamiento farmacológico debe incluir siempre un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o un antagonista del receptor de la angiotensina II y una estatina. La aspirina debe reservarse para pacientes en prevención secundaria o con riesgo CV muy alto. En consecuencia, las intervenciones deberían priorizarse según el riesgo previsible para cada paciente, que se puede estimar mediante la escala SCORE u otras como Regicor o UKPDS, considerándose que un riesgo CV alto es un SCORE > 5%. Estos pacientes de más riesgo deberían ser los subsidiarios de recibir atención más personalizada.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atencion.primari@umh.es (D. Orozco Beltrán).

KEYWORDS

Risk;
Type 2 diabetes;
Cardiovascular disease;
Prevention;
Primary care

Diabetes mellitus and cardiovascular risk. Is integrated therapy of type 2 diabetes and cardiovascular risk factors necessary?

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the first cause of death in the Spanish population among both diabetics and non-diabetics. In diabetes, CVD is between 2 and 4 times more frequent, earlier and more aggressive. With current measures, approximately 50% of CVD can be prevented. The risk factors for CVD in diabetes are hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity and sedentariness. More than 80% of patient with type 2 diabetes have hypertension and dyslipidemia and approximately 15% continue to smoke. However, all these factors are controlled in at least 10%. Although dyslipidemia is the most influential and least treated factor, the greatest benefit for CVD prevention is obtained with integrated intervention on all risk factors, reducing blood pressure to below 140/80 mmHg, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) to below 100 mg/dl, encouraging smoking cessation, regular physical activity and maintaining a healthy weight (BMI < 25 kg/m²). In secondary prevention or persons with microvascular disease, the targets may be stricter (blood pressure 130/80 mmHg and LDL-c 80 mg/dl). Drug treatment should always include an angiotensin converting-enzyme inhibitor or an angiotensin II receptor antagonist and a statin. Aspirin should be reserved for patients in secondary prevention or with very high CV risk. Consequently, interventions should be prioritized according to the foreseeable risk for each patient, which can be estimated through the SCORE scale or other scales such as Regicor or UKPDS, with a SCORE > 5% indicating high risk. These high-risk patients should receive personalized care.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades del sistema circulatorio son la primera causa de muerte en la población española. En el año 2007 causaron en España 124.126 muertes (56.998 varones y 67.128 mujeres), lo que supone el 32% de todas las defunciones (el 28% en varones y el 36% en mujeres), con una tasa bruta de mortalidad de 277 por 100.000 habitantes (257 en varones y 296 en mujeres)^{1,2}. La enfermedad isquémica del corazón supone casi la tercera parte de las muertes cardiovasculares (CV) (30%), mayor en varones (37%) que en mujeres (24%). La enfermedad cerebrovascular representa otro tercio (27%) de la mortalidad CV global, siendo mayor en las mujeres (28%) que en los varones (25%). Pero esta situación está modificándose por el alto potencial de prevención de las enfermedades CV en España, que incluso puede alcanzar el 40-50%.

A pesar de la reducción observada en la mortalidad CV (fig. 1), la morbilidad hospitalaria por enfermedad CV en España está aumentando (fig. 2) como consecuencia de la mayor tasa de supervivencia. La enfermedad CV también es la primera causa de muerte en los pacientes con diabetes, pero las características de la enfermedad difieren en que es más precoz, más agresiva y con mayor mortalidad. Los pacientes diabéticos tienen de 2 a 4 veces más riesgo de sufrir un episodio cardiovascular que los individuos no diabéticos.

Conceptos y niveles de prevención cardiovascular

Hay 3 conceptos a tener muy presentes en el manejo de la enfermedad CV:

- La prevención y la valoración de una enfermedad CV debe ser multifactorial.
- El objetivo debe ser identificar el nivel de riesgo, más que los factores de riesgo cardiovascular individuales.
- Elevaciones moderadas o ligeras de varios factores de riesgo combinados pueden igualar o superar elevaciones intensas de uno solo.

Hay 3 niveles de prevención:

- Primordial, la que tiene como objetivo evitar la aparición de factores de riesgo CV en la población.
- Primaria, cuando las actividades se llevan a cabo en personas sin enfermedad CV conocida.
- Secundaria, cuando se realizan en pacientes que ya han tenido alguna manifestación clínica de la enfermedad.

Concepto de riesgo cardiovascular y métodos de estimación

El riesgo CV es un concepto que puede hacer referencia a distintas acepciones, pues incluye tanto el riesgo de morbilidad por diversas causas como el de mortalidad, y también, más específicamente, se habla del riesgo coronario y del riesgo cerebrovascular. Hay distintas herramientas de estimación del riesgo, generalmente a 5 o 10 años, pero en la actualidad la más recomendada en nuestro país es la escala SCORE¹ (*Systematic COronary Risk Evaluation*), tanto por el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medi-

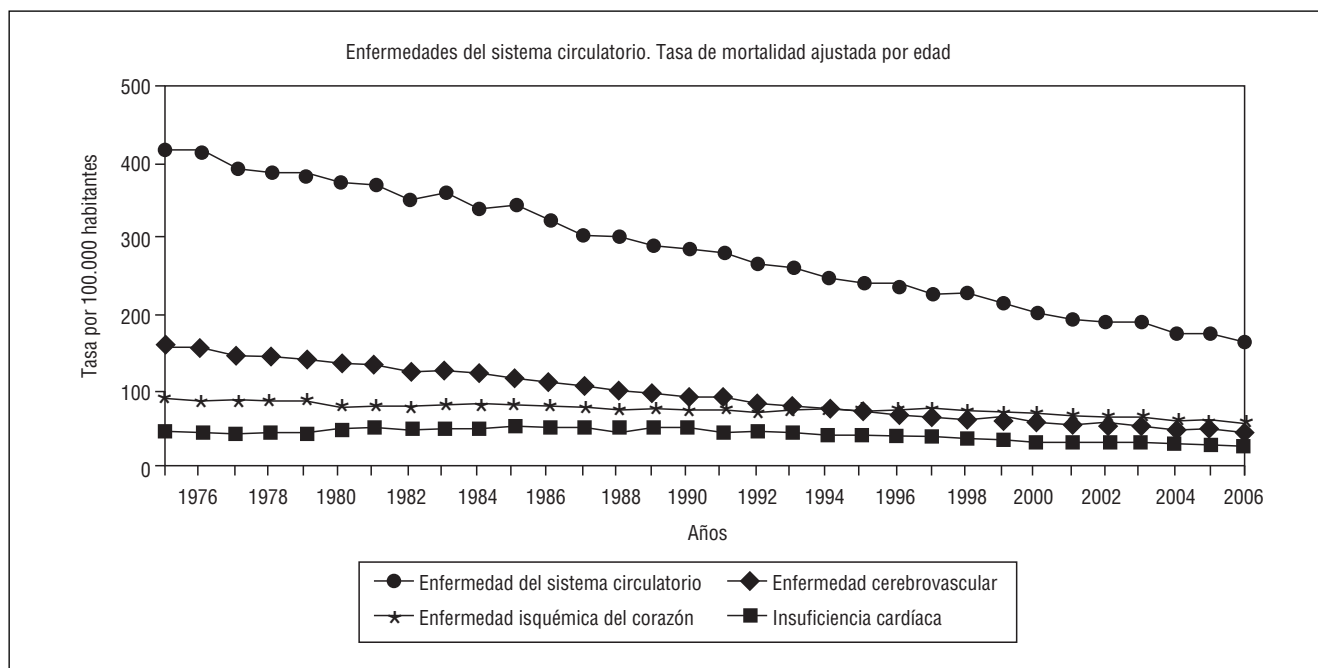


Figura 1 Evolución de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en España, 1976-2006^{2,33}.

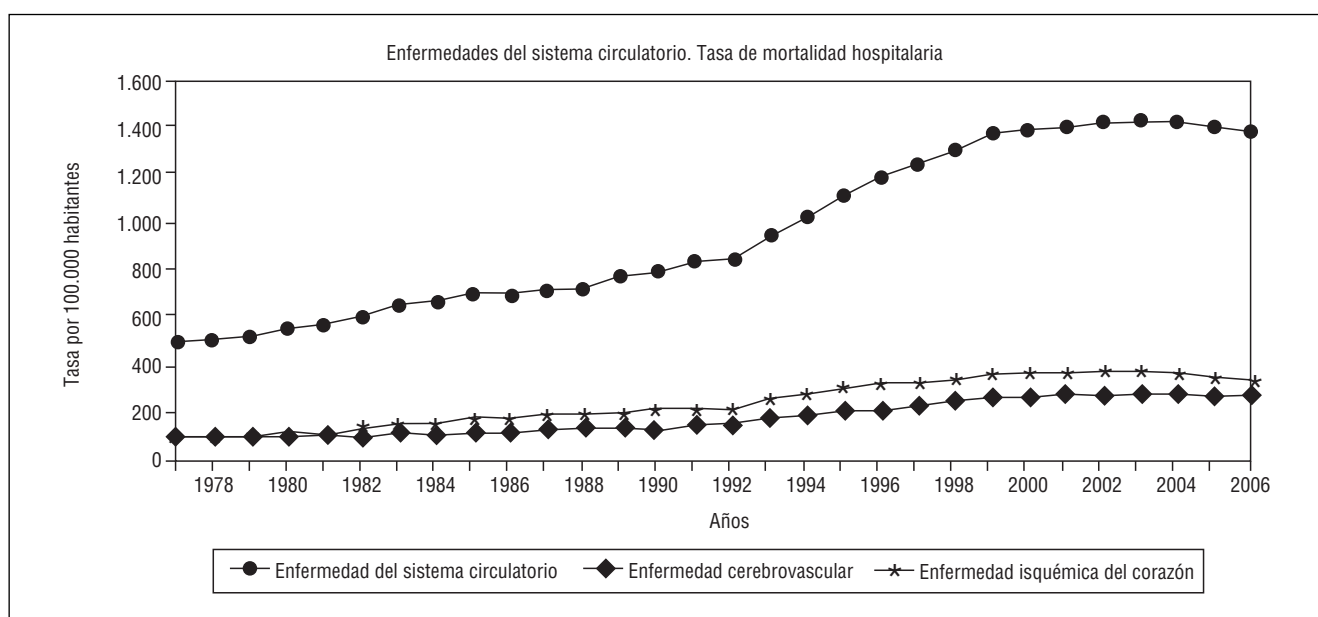


Figura 2 Evolución de la morbilidad hospitalaria por enfermedad cardiovascular en España, 1976-2006^{2,33}.

cina Familiar y Comunitaria (semFYC), como por el IV Documento Conjunto de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular y la adaptación española del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular CEIPC 2008¹⁻⁴ (figs. 3 y 4). Esta escala estima el riesgo de mortalidad CV, es decir, la probabilidad de morir por una enfermedad CV, coronaria y no coronaria, en los próximos 10 años. Éstas pueden utilizarse con el colesterol total (fig. 3) o con el índice aterogénico o cociente colesterol total/colesterol

unido a lipoproteínas de alta densidad (fig. 4). Recientemente, se ha publicado la calibración de la tabla SCORE de riesgo CV para España⁵, con un riesgo un 13% mayor que el obtenido con las tablas SCORE para países de bajo riesgo, observándose más diferencias en los varones mayores de 55 años.

Además del SCORE, hay otros sistemas para calcular el riesgo en España; entre ellos se encuentran las tablas de riesgo coronario mediante la ecuación de Framingham calibrada

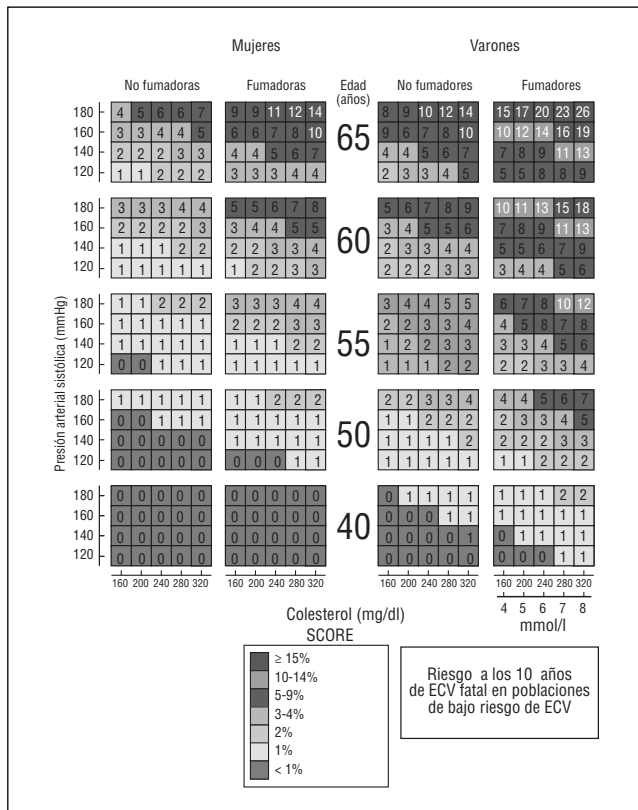


Figura 3 Tabla SCORE utilizando el colesterol total en el cálculo del riesgo. Riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en las regiones de Europa de riesgo bajo por sexo, edad, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaco. Modificada de Maiques et al².

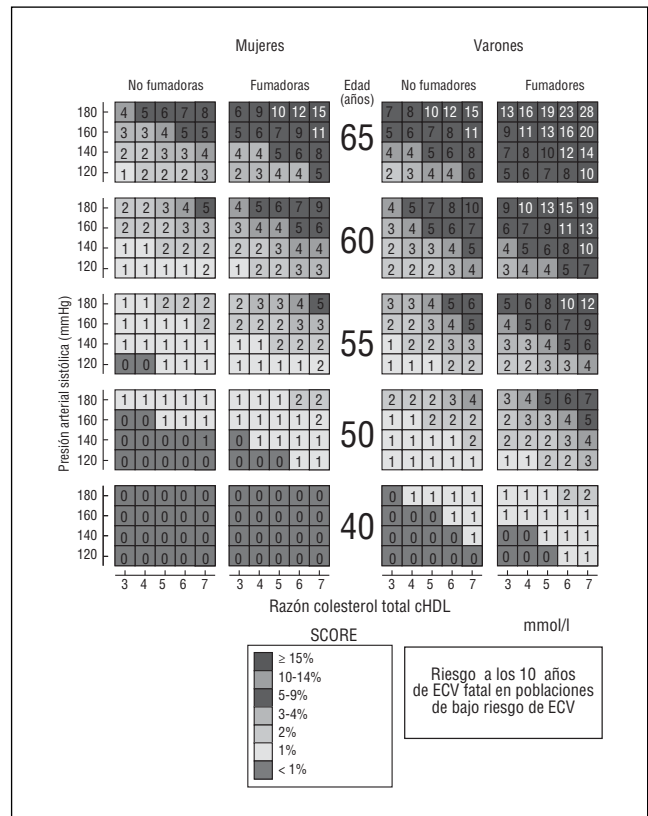


Figura 4 Tabla SCORE utilizando el índice aterogénico (colesterol total/ cHDL) en el cálculo del riesgo. Riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en las regiones de Europa de riesgo bajo por sexo, edad, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaco. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Modificada de Maiques et al².

(tabla del estudio REGICOR-Registre Gironí del Cor) que estima riesgo coronario⁶.

Se considera riesgo CV alto una puntuación en la escala SCORE $\geq 5\%$. La diabetes se considera por los autores dentro de este grupo de riesgo alto con unas particularidades de tratamiento y objetivos, aunque también plantea como alternativa obtener una estimación del riesgo al multiplicar el valor obtenido en la tabla por 3 en varones y por 5 en mujeres. La existencia de un factor de riesgo, hipertensión arterial (HTA), dislipemia o tabaquismo, y un riesgo $< 5\%$ definen los criterios de riesgo CV moderado. El concepto de riesgo CV bajo implica la ausencia de factores de riesgo (tabaquismo, HTA, dislipemia o diabetes).

Factores de riesgo cardiovascular en diabetes

Los factores de riesgo de enfermedad CV en pacientes diabéticos son los mismos que en las personas no diabéticas. El estudio INTERHEART, cuyo objetivo era averiguar los factores modificables de riesgo de tener un infarto de miocardio, concluyó que tabaco, dislipemia, diabetes, HTA y obesidad eran los principales predictores. La ingesta de frutas y verduras, la actividad física y el consumo moderado de alcohol tenían un efecto protector⁷.

En un 80% de los pacientes, la diabetes mellitus (DM) coexiste con HTA y/o dislipemia, que son claros factores de riesgo para la enfermedad CV, pero además, la DM por sí misma confiere un riesgo añadido. Se han publicado numerosos estudios sobre el beneficio de controlar estos factores de riesgo, pero los beneficios son mayores si se realiza un abordaje integral de todos ellos⁸ (tabla 1).

Diabetes e hipertensión arterial

Más del 80% de los pacientes diabéticos presenta HTA. Por tal motivo, se recomienda medir la presión arterial en todas las visitas rutinarias, debiendo confirmar la presencia de HTA si la presión es ≥ 130 mmHg de sistólica y/u 80 mmHg de diastólica.

El objetivo de control de presión arterial es motivo de controversia. Así, la guía de la Asociación Americana de Diabetes⁹ sigue recomendando, en su edición de 2010, el objetivo de 130/80 mmHg con nivel de evidencia C para 130 mmHg y B para 80 mmHg. Otras guías recomiendan objetivos más conservadores. La reciente revisión de la guía europea de HTA¹⁰ pone en tela de juicio la evidencia de establecer el objetivo de 130 mmHg para la presión arterial sistólica. Quizá la guía NICE 2008¹¹ sea la que ofrece una

Tabla 1 Criterios de control en la diabetes tipo 2

	ADA 2010 ^a	NICE 2008 ^b
HbA1c	< 7% ^a	< 6,5% si 1 o 2 antidiabéticos; < 7,5% si 3 antidiabéticos o insulina
cLDL (paciente en prevención primaria)	< 100 mg/ dl	< 80 ^b
cLDL (paciente en prevención secundaria)	< 70 mg/ dl	< 80 mg/ dl ^c
Presión arterial	< 130/ 80 mmHg	< 140/ 80 o < 130/ 80 si retinopatía, microalbuminuria, filtrado glomerular < 60 ml/ min/ 1,73 m ² o ictus
Consumo de tabaco	No	No

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

^a El 7% de HbA1c equivale a un punto por encima del valor superior de la normalidad ofrecido por el laboratorio (4-6%).

^b Recomendación simvastatina 40 mg o equivalente independientemente del valor de colesterol a todos los pacientes $\geq$ 40 años.

^c Recomendación emplear estatinas más potentes o asociar ezetimiba en pacientes en prevención secundaria o microalbuminuria.

opción intermedia que parece la más aconsejable, ya que recomienda instaurar modificaciones del estilo de vida (alimentación saludable con restricción de sodio, ejercicio, reducción del sobrepeso, reducción del consumo de alcohol) para conseguir unas cifras de presión arterial < 140/ 80 mmHg. Si no es posible conseguirlo, debe añadirse a estas medidas medicación hipotensora con ese objetivo (140/ 80 mmHg), salvo si el paciente presenta afectación renal, retinopatía o enfermedad cerebrovascular, en cuyo caso debería buscarse el objetivo de 130/ 80 mmHg. Si el paciente presenta cifras al diagnóstico $\geq$ 140 y/ o 90 mmHg, se recomienda el inicio simultáneo de medidas no farmacológicas y farmacológicas.

En cuanto al tratamiento farmacológico, debe incluir siempre un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II). Pero, en general, son precisos varios principios activos para alcanzar el buen control y el médico debe ser consciente de ello, debiendo añadir un diurético tiazídico o de asa si no se alcanza el control en un plazo de 3 meses. De no ser suficiente, se seguirán añadiendo fármacos complementarios, como antagonistas del calcio u otros.

La monitorización ambulatoria de presión arterial durante 24 h es muy útil en los pacientes en que se sospecha HTA de bata blanca, y también para identificar patrones de falta de descenso nocturno (*non-dipper*) que precisaría ajustar la cronología de la medicación o de la adición de fármacos.

Diabetes y dislipemia

La relación entre los valores lipídicos y la aparición de cardiopatía coronaria está bien establecida en la bibliografía, existiendo una asociación directa y proporcional entre ambos, de tal forma que se acuñó el término de que “cuanto más bajo mejor” (*“the lower the better”*), especialmente en los pacientes de alto riesgo sin umbral inferior conocido (fig. 5).

Los lípidos constituyen el factor más importante de riesgo CV según el estudio UKPDS². Cada mmol (40 mg/ dl) de aumento de colesterol unido a lipoproteínas de baja densi-

dad (cLDL) supone un incremento de riesgo de cardiopatía coronaria del 57%². Y es el más fácil de tratar por la eficacia del tratamiento y por la ausencia de riesgos de reducir demasiado el colesterol, como ocurre con la presión arterial o la glucemia.

A pesar de ello, es el factor más olvidado, el menos controlado en los pacientes. Menos del 50% de los pacientes presenta cifras de cLDL < 100 mg/ dl¹³. Y se da la grave circunstancia de que los pacientes con mayor riesgo presentan peor control, con sólo un 15% de pacientes en objetivo¹³. Probablemente, influyen otras causas como la falta de sintomatología (“no duele”), o que algunos pacientes diabéticos no suelen presentar cifras demasiado elevadas. Pero debe tenerse en cuenta que las partículas de cLDL en la diabetes son más pequeñas y densas y con mayor poder aterogénico. Por eso, se han establecido objetivos de control en cifras más reducidas. En pacientes con diabetes y riesgo muy alto (prevención secundaria o microalbuminuria) los objetivos deberían ser más estrictos (cLDL < 80 mg/ dl)¹¹.

El tratamiento de elección son las estatinas, que han demostrado reducir aproximadamente un 40% el riesgo CV, tanto coronario como de ictus¹⁴. En pacientes donde, a pesar de dosis toleradas máximas de estatinas, no se alcanzan los objetivos es preciso realizar terapia combinada con ezetimiba o niacina. La asociación con fibratos no parece aportar mayor beneficio CV y aumenta el riesgo de efectos adversos¹⁵.

El número de pacientes a tratar para evitar un episodio CV oscila en torno a 40 en prevención secundaria y 50 en prevención primaria¹⁶.

Diabetes y antiagregación

Hay bastante consenso acerca de la eficacia de la aspirina en la prevención CV en pacientes que han sufrido episodios CV (prevención secundaria). Sin embargo, hay más debate en el uso de la aspirina en prevención primaria, aunque recientemente la U.S. Task Force la recomienda en varones a partir de 45 años y mujeres a partir de 55 años siempre que el riesgo CV sea superior al de sangrado por aspirina¹⁷.

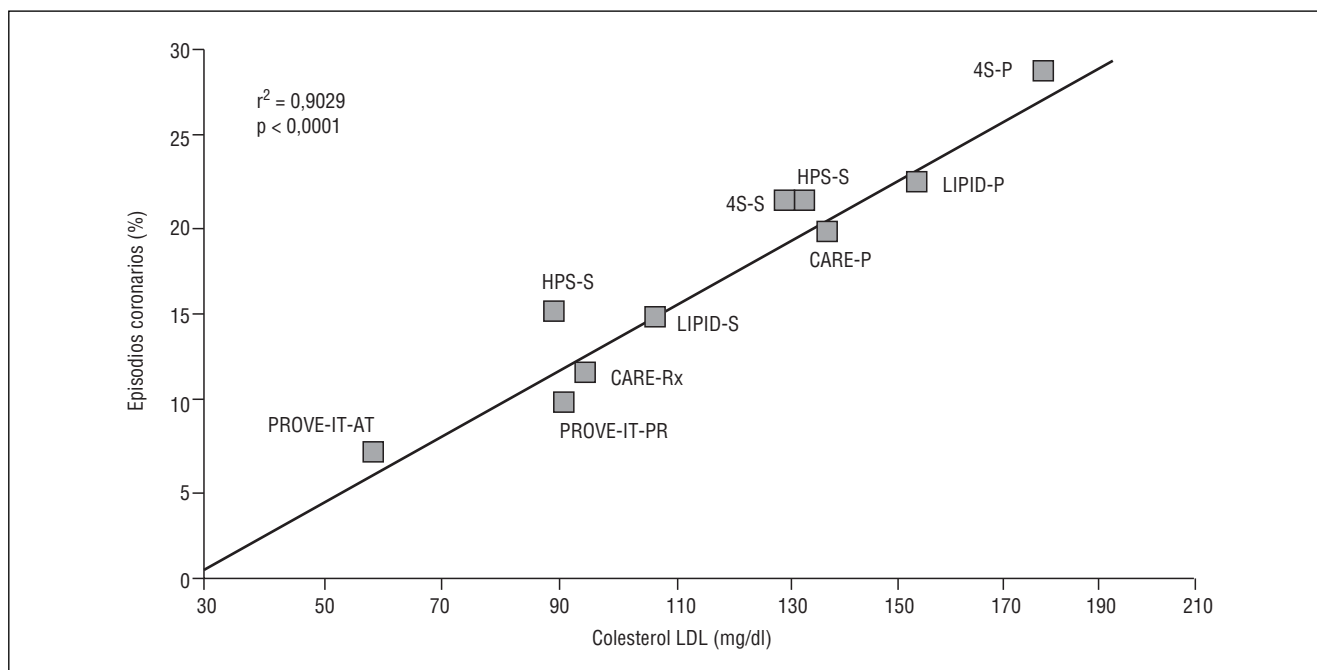


Figura 5 Reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y reducción de episodios coronarios. Adaptada de O'Keefe et al. JACC. 2004;43:2142-6.

Ha habido mucho debate para recomendar el uso de aspirina en la diabetes, ya que aunque es una patología con un riesgo CV elevado, en ensayos clínicos recientes se ha evidenciado cierta resistencia al efecto preventivo esperado^{18,19}. Aunque hay controversia al respecto, en estos momentos no se puede recomendar aspirina a todos los pacientes con diabetes, sólo a aquellos en prevención secundaria o con riesgo CV muy elevado (SCORE $\geq 10\%$). La dosis recomendada es entre 75 y 100 mg/día.

Glucemia y enfermedad cardiovascular

Aunque los estudios epidemiológicos han demostrado claramente la asociación entre los valores elevados de glucemia y enfermedad CV, la efectividad de la reducción de los valores glucémicos mediante tratamiento intensivo no ha conseguido demostrar un claro beneficio en la prevención CV.

El estudio UKPDS demostró, en la fase de intervención, una reducción del 16% de complicaciones CV pero sin significación estadística ($p = 0,052$), salvo en el caso de los obesos tratados con metformina, en los cuales la reducción fue mayor y significativa. Una nueva publicación del estudio UKPDS²⁰ muestra que 10 años después de finalizar el ensayo, los pacientes con diabetes que recibieron tratamiento intensivo en el momento del diagnóstico siguen presentando menos complicaciones (reducción del 15-33% de infarto de miocardio; $p < 0,05$) e incluso menos mortalidad (el 13-27% de menor mortalidad por todas las causas; $p < 0,05$) que el grupo de tratamiento convencional, a pesar de que los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se igualaron en los 2 grupos al finalizar el estudio. Por ello, se ha acuñado el término "legacy effect" o "efecto memoria" que el buen

control precoz tiene. Esto apoyaría el beneficio de un diagnóstico precoz para permitir un tratamiento lo más pronto posible.

Por el contrario, en estudios como el ADVANCE, ACCORD o el VADT²¹, no se evidenciaron beneficios CV con el tratamiento hipoglucemiante intensivo. Hay que remarcar que eran estudios en los que la intervención intensiva se realizó en pacientes con varios años de evolución (entre 8 y 11 años) y que ya presentaban complicaciones; con un objetivo de HbA1c $< 6\%$ en ACCORD y VADT y $\leq 6,5\%$ en ADVANCE. Los pacientes en el grupo intensivo presentaron entre 2 y 3 veces más hipoglucemias severas que el grupo control. El estudio ACCORD presentó un 22% (riesgo relativo: 1,22; intervalo de confianza del 95% 1,01-1,46) de exceso de mortalidad en el grupo con tratamiento intensivo sin haberse identificado una causa clara de la pérdida del beneficio CV. Al analizar los datos de forma más específica, se observó un beneficio CV en la subpoblación de pacientes con menor duración de la diabetes, con menor valor de HbA1c al inicio, y/o ausencia de enfermedad CV previa (prevención primaria).

Por lo tanto, el tratamiento de la hiperglucemia debe ir dirigido a prevenir las complicaciones microangiopáticas más que la macroangiopatía, ya que ningún fármaco para la hiperglucemia ha demostrado prevención de morbilidad CV, excepto metformina en el estudio UKPDS en un subgrupo de pacientes obesos.

Otro factor muy importante a tener en cuenta es el riesgo de hipoglucemias que se asocian a un incremento de los episodios CV. Se sabe que hasta un 30% de los pacientes que toman secretagogos puede padecerlas. Por ello, deben buscarse preguntando al paciente por mareos, temblores, sudoración, pesadillas, etc., ya que la sintomatología puede ser muy diversa.

Diabetes y tabaco

El tabaco es la primera causa modificable de mortalidad prematura. Es un factor de riesgo que aumenta de forma notoria el riesgo de macroangiopatía y también de microangiopatía en pacientes con DM. Apesar de ello, alrededor del 15-20% de los pacientes sigue fumando. Hay clara evidencia de la efectividad del consejo antitabaco y debe realizarse a todos los pacientes²². La valoración del grado de dependencia y la motivación para dejarlo mediante los tests de Faggestrom y Richmond ayuda a establecer objetivos de tratamiento personalizados. El uso de tratamiento farmacológico coadyuvante (parches, bupropión o vareniclina) es necesario en los pacientes con mayor dependencia y aumenta la eficacia del consejo.

Riesgo cardiovascular en diabetes: equivalente de riesgo coronario

Mucho se ha escrito sobre la equivalencia del riesgo CV de la diabetes en prevención primaria con los pacientes sin diabetes en prevención secundaria. Si bien Haffner²³ demostraba esa equivalencia, otra autora, Evans²⁴, la desmentía en otra publicación. Un reciente estudio epidemiológico realizado en Dinamarca²⁵, con más de 3 millones de personas, evidenció que los sujetos con diabetes sin episodios CV previos, tratados farmacológicamente, presentaban un riesgo equivalente al de los sujetos en prevención secundaria, por lo que los autores recomiendan el uso precoz de medicación profiláctica CV.

En cualquier caso, la recomendación más práctica parece ser valorar el riesgo CV mediante una escala (SCORE) y actuar en consecuencia. En la práctica clínica, la mayoría de pacientes precisarán ser tratados con cambios de estilo de vida (alimentación, ejercicio y abandono del tabaco), con fármacos antihipertensivos y con hipolipemiantes. La intervención más eficaz es el abordaje multifactorial de todos los factores de forma conjunta. El estudio Sleno⁸ ha vuelto a demostrar que actuando de este modo se puede prevenir hasta el 50% de las complicaciones CV. Pero la realidad es que menos de la mitad de los pacientes tiene cifras de presión arterial o cLDL controladas. Y menos de un 10% de los pacientes tiene los 3 factores de riesgo (glucemia, presión arterial y cLDL) controlados^{26,27}.

En los pacientes con diabetes, la enfermedad CV es más precoz, más agresiva y con mayor mortalidad²⁸.

Recientemente, se han publicado nuevos metaanálisis que refuerzan la importancia del control de la dislipemia junto con la presión arterial en la prevención de la morbilidad y mortalidad CV del paciente diabético, y aportan nuevas evidencias del control glucémico en la prevención de la cardiopatía isquémica, aunque no del ictus o la mortalidad²⁹⁻³².

Conclusiones

Con las medidas terapéuticas actuales, se puede llegar a una prevención de la enfermedad CV de alrededor del 50%. Los factores de riesgo CV en la diabetes son la HTA, la disli-

pemia, el tabaquismo, la obesidad y el sedentarismo. Pero menos de un 10% de los pacientes tiene todos estos factores controlados^{26,27}. Aunque la dislipemia es el factor más condicionante es el menos tratado.

El mayor beneficio para la prevención CV se obtiene con la intervención integral sobre todos los factores de riesgo, debiendo ser más estrictos en los objetivos de pacientes en prevención secundaria o con microangiopatía.

El tratamiento farmacológico debe incluir siempre un IECA o un ARA-II y una estatina. La aspirina debe reservarse para pacientes en prevención secundaria o con riesgo CV muy alto. Las intervenciones deberían priorizarse según el riesgo previsible para cada paciente, dedicando más tiempo al paciente de mayor riesgo que, por otro lado, es el que más se beneficiará de la intervención.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
2. Maiques-Galán A, Brotons-Quixart C, Villar-Álvarez F, Lobos-Bejarano JM, Torcal-Laguna J, Orozco-Beltrán D, et al. Grupo de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares del PA-PPS. Recomendaciones preventivas cardiovasculares 2009. Aten Primaria. 2010. En prensa.
3. Lobos JM, Rboyo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:581-616.
4. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
5. Sans S, Fitzgerald AP, Rboyo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.
6. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Cor-dón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
8. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:s11-61.
10. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*. 2009;18:308-47.
11. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NICE). Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in

- primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
12. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823-8.
13. Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, Fernández R, et al; HISPALIPID Study Group Investigators. The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. *Atherosclerosis*. 2006;188:420-4.
14. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDSinvestigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
15. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;362:1748.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1358.
17. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:396-404.
18. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134-41.
19. Belch J, MacQuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
20. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
21. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al; American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32:187-92.
22. American Diabetes Association. Smoking and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:74-5.
23. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
24. 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;324:939-42. Erratum in: *BMJ*. 2002;324:1357.
25. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation*. 2008;117:1945-54.
26. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004;291:335-42.
27. Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén VF, Quirce F, Navarro-Pérez J, Pineda M, Gómez de la Cámara A, et al; Collaborative Diabetes Study Investigators. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *Int J Clin Pract*. 2007;61:909-15.
28. Ampudia-Blasco J, Navarro J. Enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:306-11.
29. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Netherrcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72.
30. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151:394-403.
31. Tkáč I. Effect of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: overview and metaanalysis of five trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86 Suppl 1:S57-62.
32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
33. Villar F, Banegas JR, De Mata Donado J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Edita: ©Visto Bueno Equipo Creativo, S.L. D.L.; 2007.