



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN
ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

Prevención cardiovascular en la diabetes mellitus. ¿Es adecuado hablar de riesgo moderado o intermedio?



Sergio Martínez-Hervás^{a,b,c,d,*}, José T. Real^{a,b,c,d}, Rafael Carmena^b y Juan F. Ascaso^{b,c}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Departament de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, España

^d CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 10 de octubre de 2023; aceptado el 20 de octubre de 2023

Disponible en Internet el 18 de noviembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Enfermedad
cardiovascular;
Riesgo moderado;
Riesgo intermedio

Resumen La diabetes, especialmente la tipo 2, está considerada como una situación de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerosa (ECVA). Los sujetos con diabetes tipo 2 tienen una mortalidad por ECVA 3 veces superior a la de la población general, atribuida a la hiperglucemia y a la frecuente asociación de otros factores de riesgo cardiovascular, como la dislipidemia aterogénica.

Numerosas sociedades científicas han establecido una clasificación de riesgo de ECVA en la diabetes basada en 3 grados (moderado, alto y muy alto). Los objetivos del control de la dislipidemia están claramente definidos y aceptados, y varían dependiendo del riesgo cardiovascular previamente establecido.

En el riesgo moderado o intermedio, las guías proponen una intervención menos intensiva, manteniendo cifras de c-LDL < 100 mg/dL y de c-no-HDL < 130 mg/dL, y esperar 10 años hasta alcanzar la categoría de alto riesgo para iniciar un tratamiento más intensivo. Sin embargo, durante la década de seguimiento preconizada en las guías, el depósito de colesterol en la pared arterial va aumentando, facilitando el desarrollo de una placa de ateroma inestable e inflamatoria, y el desarrollo de ECVA. Alternativamente, se podría considerar desde el inicio que la diabetes conlleva una situación de alto riesgo y el objetivo debería ser c-LDL < 70 mg/dL. Además, mantener cifras de c-LDL < 70 mg/dL contribuye a reducir y estabilizar la placa de ateroma, evitando o disminuyendo episodios de mortalidad por ECVA durante esos años de evolución de la diabetes.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sergio.martinez@uv.es (S. Martínez-Hervás).

¿Deberíamos mantener los objetivos propuestos en los sujetos con diabetes y riesgo moderado durante una década hasta alcanzar la fase de alto riesgo cardiovascular o, por el contrario, adoptar desde el inicio una postura más intensiva buscando reducir el riesgo cardiovascular en la mayoría de los pacientes con diabetes? ¿Es mejor esperar o prevenir con medidas terapéuticas efectivas desde el primer momento?

© 2023 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Cardiovascular
disease;
Moderate risk;
Intermediate risk

Cardiovascular prevention in diabetes mellitus. Is it appropriate to speak of moderate or intermediate risk?

Abstract Diabetes, especially type 2, is considered a risk situation for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Subjects with diabetes type 2 have a mortality rate due to ASCVD 3 times higher than that found in the general population, attributed to hyperglycemia and the frequent association of other cardiovascular risk factors, such as atherogenic dyslipidemia.

Numerous scientific societies have established a risk classification for ASCVD in diabetes based on 3 degrees (moderate, high and very high). The objectives of dyslipidemia control are clearly defined and accepted, and vary depending on the previously established cardiovascular risk.

In moderate or intermediate risk, the guidelines propose a less intensive intervention, maintaining LDL-C levels < 100 mg/dL and NO-HDL-C levels < 130 mg/dL, and waiting 10 years until reaching the high-risk category to initiate more intensive treatment. However, during the decade of follow-up recommended in the guidelines, cholesterol deposition in the arterial wall increases, facilitating the development of an unstable and inflammatory atheromatous plaque, and the development of ASCVD. Alternatively, diabetes could be considered from the outset to be a high-risk situation and the goal should be LDL-C < 70 mg/dL. Furthermore, maintaining LDL-C levels < 70 mg/dL contributes to reducing and stabilizing atheromatous plaque, avoiding or reducing mortality episodes due to ASCVD during those years of diabetes evolution.

Should we maintain the proposed objectives in subjects with diabetes and moderate risk for a decade until reaching the high cardiovascular risk phase or, on the contrary, should we adopt a more intensive stance from the beginning seeking to reduce cardiovascular risk in the majority of patients with diabetes? Is it better to wait or prevent with effective therapeutic measures from the first moment?

© 2023 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

La enfermedad cardiovascular arteriosclerosa isquémica (ECVA) es la primera causa de muerte en el mundo¹, representando en Europa un grave problema de salud pública dada su elevada morbimortalidad².

La diabetes mellitus, y especialmente la diabetes tipo 2 (DM2), es una entidad frecuente y en crecimiento constante que, en nuestro país, afecta al 13,8% de la población³. Está considerada como una situación de riesgo cardiovascular, especialmente de ECVA. Incluso la prediabetes, definida por los niveles de HbA_{1c}, presenta una significativa asociación con el riesgo de mortalidad por todas las causas, incluida la ECVA⁴.

Los pacientes con DM2 tienen una mortalidad por ECVA 3 veces mayor y una mortalidad total 2 veces superior a la encontrada en la población no diabética de similar edad y sexo⁵. En un reciente estudio, tras un seguimiento de 18 años, la mortalidad cardiovascular en el grupo de sujetos con DM2 previamente diagnosticada fue 3 veces superior en

los varones y 6 veces superior en las mujeres, siendo 2 veces superior en el grupo de DM2 recién diagnosticada, comparados con la población no diabética de similar edad y sexo⁶.

Esta alta prevalencia de ECVA en diabéticos tipo 2 se explica por la relación con la hiperglucemia y las alteraciones de glucosilación, oxidación e inflamación crónica y a la frecuente asociación con dislipidemia, especialmente la dislipidemia aterogénica⁷, que confiere un especial riesgo de ECVA. Hemos de recordar que la dislipidemia no solo es un factor de riesgo, sino un factor causal, al ser las lipoproteínas con un diámetro inferior a 70 nm las que atraviesan la pared arterial, se depositan y forman la placa de ateroma, produciendo un importante estado de inflamación crónica⁸. La frecuente asociación de la diabetes a otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, la enfermedad renal, la obesidad y el síndrome metabólico, contribuye también a dicho riesgo.

La dislipidemia diabética se caracteriza por un incremento moderado del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y un aumento de las lipoproteínas ricas en

Tabla 1 Riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus

Riesgo cardiovascular	2019 ESC/EAS Guidelines y 2019 ESC/EASD Guidelines
Muy alto	ECV clínica o en imagen Lesión de órgano diana Tres o más factores mayores de riesgo cardiovascular DM1 de más de 20 años de evolución
Alto	Sin lesión de órgano diana Evolución mayor de 10 años Un factor mayor de riesgo cardiovascular
Moderado	DM1 < 30 años o DM2 < 50 años, con evolución de la diabetes de más de 10 años y sin otro factor de riesgo cardiovascular

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EAS: Sociedad Europea de Arteriosclerosis; EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes; ECV: enfermedad cardiovascular; ESC: Sociedad Europea de Cardiología.

triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad y remanentes de estas, también ricos en colesterol y que, como hemos indicado, pueden atravesar la pared arterial y contribuir al depósito de colesterol y al desarrollo de la placa de ateroma. El aumento de 1 mmol/L (39 mg/dL) de colesterol de las partículas remanentes produce un aumento significativo de episodios cardiovasculares de magnitud similar al producido por el aumento del c-LDL⁹.

El riesgo cardiovascular lipídico en general, y especialmente en la diabetes cuando los triglicéridos están elevados, se relaciona con el conjunto de lipoproteínas aterogénicas que podemos cuantificar clínicamente con los niveles plasmáticos de apoB, o con el colesterol no HDL (c-no-HDL), calculado como la diferencia entre el colesterol total y el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), que engloba el colesterol de todas las lipoproteínas circulantes con apoB o aterogénicas^{7,10}.

Clasificación del riesgo de ecva en la diabetes

La DM2 está considerada como una situación de elevado riesgo cardiovascular¹¹. En un intento de escalar las pautas de intervención, tanto las guías de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Arteriosclerosis¹², como las de la Sociedad Europea de Cardiología/Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes¹³, ambas de 2019, establecen los mismos parámetros para calcular el riesgo cardiovascular en la diabetes (tabla 1). La presencia de enfermedad renal crónica *per se*, con un filtrado glomerular estimado < 30 mL/min/1,73 m², se considera como situación de riesgo muy alto, y entre 30-59 mL/min/1,73 m² se considera de alto riesgo cardiovascular, especialmente si existe albuminuria¹⁴.

En la guía de la Sociedad Europea de Cardiología, con la colaboración de 12 sociedades más, entre ellas la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y la Federación Internacional de Diabetes Europa, se han establecido unas nuevas bases para la estratificación del riesgo cardiovascular¹⁵ (tabla 2), estableciendo también las categorías de riesgo moderado, alto y muy alto.

Tabla 2 Riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus (año 2021)

Riesgo cardiovascular	2021 ESC más 12 sociedades médicas
Muy alto	ECVA clínica o en imagen importante ERC FGe < 45 ERC FGe 45-59 y albuminuria 30-299 mg/g creatinina ERC albuminuria ≥ 300 mg/g creatinina LOD en 3 localizaciones
Alto	Más de 10 años de evolución LOD importante en una localización, mal control de la DM y presencia de otros FRCV clásicos
Moderado	DM < 40 años. Con evolución de la DM < 10 años, buen control glucémico, no LOD, ni otros FRCV

DM: diabetes mellitus; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerosa; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FGe: filtrado glomerular estimado (mL/min/1,73 m²); FRCV: factores de riesgo cardiovascular; LOD: lesión de órgano diana.

Tratamiento y control de los distintos factores de riesgo cardiovascular

El tratamiento multifactorial, incluyendo cambios en el estilo de vida, abandono del tabaquismo, administración de agentes hipoglucemiantes, hipolipidemiantes y antihipertensivos, es fundamental para reducir el riesgo de ECVA y de mortalidad por todas las causas¹⁶.

Control de la hiperglucemia

La recomendación para su control es mantener la HbA_{1c} < 7% en la mayoría de las personas con diabetes, siendo menos estrictos en sujetos mayores, frágiles o con enfermedad cardiovascular no controlada; en estos casos, se considera adecuado mantener la HbA_{1c} entre 7 y 8%. Una HbA_{1c} < 6,5% puede ser un objetivo adecuado en personas jóvenes y con una evolución corta de la enfermedad diabética y sin enfermedad vascular isquémica.

El tratamiento farmacológico debe individualizarse dependiendo del tipo de diabetes, la evolución y las complicaciones existentes. En los sujetos con ECVA o con alto o muy alto riesgo cardiovascular, se recomienda iniciar tratamiento con metformina, si no existe contraindicación; el paso siguiente es la administración de fármacos agonistas del receptor de GLP1 o inhibidores de SGLT2, y en caso de no alcanzarse el objetivo de control con uno de estos fármacos, pueden asociarse ambos¹⁷.

Control de la hipertensión arterial

Una vez establecido el diagnóstico de hipertensión arterial –presión arterial sistólica ≥ 140 y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg– los objetivos del tratamiento son: presión arterial sistólica 120-130 mmHg en diabéticos de edad entre 18 y 64 años y entre 130-140 mmHg en los mayores de 65

Tabla 3 Objetivos lipídicos según el riesgo cardiovascular

	c-LDL (mg/dL)	c-no-HDL (mg/dL)	ApoB (mg/dL)
Riesgo moderado	< 100	< 130	< 100
Alto riesgo	< 70 y reduc- ción > 50%	< 100	< 80
Muy alto riesgo	< 55 y reduc- ción > 50%	< 85	< 65

ApoB: apolipoproteína B; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol total menos colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

años, y presión arterial diastólica < 80 mmHg en todos los grupos, recomendado entre 70-80 mmHg, evitando que descienda de 60 mmHg¹⁸.

El tratamiento se debe establecer en 3 escalones: 1) inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonista de los receptores de la angiotensina II más un calcioantagonista o diurético (en pacientes con presión arterial sistólica < 150 mmHg, mayores de 80 años o frágiles se puede iniciar con monoterapia); 2) enzima convertidora de la angiotensina o antagonista de los receptores de la angiotensina II, calcioantagonista y diurético, y 3) si se mantienen elevadas las cifras tras el anterior tratamiento (hipertensión resistente), se deben descartar causas secundarias y añadir un cuarto fármaco, espirolactona a dosis bajas 25-50 mg/día, alfabloqueantes o betabloqueantes¹⁹.

Control de la hiperlipidemia

A diferencia de lo que ocurre con otros factores de riesgo cardiovascular, los objetivos en el control de la hiperlipidemia varían dependiendo del grado de riesgo cardiovascular calculado.

Los objetivos de la hiperlipidemia son establecidos según los valores de c-LDL, c-no-HDL o por los valores plasmáticos de apoB, ya que el riesgo permanece elevado en los casos con control adecuado del c-LDL, pero con c-no-HDL elevado²⁰. Los objetivos se exponen en la [tabla 3](#)¹⁵.

En todos los casos, el tratamiento farmacológico se establecerá para conseguir la potencia necesaria para llegar al objetivo previsto, según el porcentaje necesario de reducción del c-LDL. La potencia media de los diversos fármacos hipolipidemiantes y sus asociaciones quedan recogidas en la [tabla 4](#).

Tras el tratamiento con estatinas o combinaciones ([tabla 3](#)) y después de alcanzar los objetivos de c-LDL y c-no-HDL, la administración de fibratos (especialmente fenofibrato) es recomendable en sujetos con triglicéridos > 200 mg/dL^{7,21}. En situación de alto o muy alto riesgo cardiovascular la administración adicional de ácido eicosapentaenoico en dosis de 4 g/día puede disminuir los episodios de ECVA²².

Sabemos que la reducción de 39 mg/dL del c-LDL o del c-no-HDL se relaciona con una disminución del 21% de episodios cardiovasculares mayores en sujetos tratados durante una media de 6 años. Esta reducción de episodios cardiovasculares es mayor cuantos más años de tratamiento

Tabla 4 Reducción media aproximada en porcentaje del c-LDL con los fármacos más utilizados en clínica

	Reducción media de c-LDL (%)
Estatinas de baja intensidad	~ 30
Estatinas de alta intensidad	~ 50
Estatinas de alta intensidad + ezetimiba	~ 65
iPCSK9	~ 60
iPCSK9 + estatinas de alta intensidad	~ 75
iPCSK9 + estatinas de alta intensidad + ezetimiba	~ 85

c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

hayen discurrido y depende también de la magnitud del descenso; una disminución de 77 mg/dL se relaciona con una reducción de un 40% de episodios vasculares^{23,24}. Además, cuanto más bajas son las cifras, menor riesgo de ECVA²⁵, e incluso cifras más bajas pueden estabilizar e incluso reducir el volumen de la placa de ateroma²⁶. Un metaanálisis ha demostrado que una reducción del 1% en el volumen de la placa de ateroma inducida por el tratamiento farmacológico de la dislipidemia se asoció con una reducción del 20% en las probabilidades de sufrir episodios mayores de ECVA²⁷.

Pautas de actuación según riesgo de ECVA

En las situaciones de alto y muy alto riesgo debe iniciarse un tratamiento hipolipidemiante intensivo, con uno o más fármacos, para conseguir los objetivos establecidos, una reducción de c-LDL por debajo de las cifras referidas (< 70 y < 55 mg/dL, respectivamente), y además, una reducción mínima de un 50% sobre las cifras basales, así como alcanzar los objetivos de c-no-HDL o apoB.

Comentarios personales sobre el riesgo intermedio en la dm2

Respecto a la situación de riesgo moderado o intermedio, las guías establecen unas pautas muy concretas sobre cómo se debe actuar. En este sentido, nos gustaría exponer algunas consideraciones:

1. Debemos valorar muy bien a los pacientes en situación de riesgo moderado, ya que este puede ser modificado o reclasificado en alto riesgo dependiendo de la existencia de otros factores agravantes ([tabla 5](#)). Aparte de las exploraciones cardiológicas habituales (ECG), tiene especial interés el estudio vascular en el área del metabolismo lipídico y control glucémico, practicando una exploración con eco-doppler de los troncos supraaórticos para valorar la existencia de placas de ateroma. Igualmente, la medición del índice tobillo/brazo o cociente de la presión sistólica de tobillo/brazo para cada miembro inferior permite diagnosticar la enfermedad vascular periférica silente. Un valor inferior a 0,9 indica la existencia de una estenosis mayor del 50% entre la aorta y

Tabla 5 Factores agravantes del riesgo de ECVA, especialmente en la fase de riesgo moderado

c-HDL bajo (< 40 mg/dL)
Lp(a) > 50 mg/dL
Obesidad y/u obesidad abdominal
Inflamación crónica (PCRas)
Enfermedades inflamatorias crónicas (LES, AR, etc.)
Historia familiar de ECVA precoz (< 55 en H y < 65 en M)
Biomarcadores: daño cardíaco (péptidos natriuréticos o troponina cardíaca de alta sensibilidad)
Marcadores genéticos (scores mono o poligénicos)
Fragilidad, factores psicosociales (estrés, enfermedades mentales), determinantes socioeconómicos
Presencia de placas de ateroma asintomáticas, por ello es importante estudiar con técnicas como eco-doppler u otras el estado arterial en estos pacientes
Índice tobillo/brazo < 0,9

AR: artritis reumatoide; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerosa; H: hombres; LES: lupus eritematoso sistémico; Lp(a): lipoproteína (a); M: mujeres; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

las arterias distales de la pierna con alta especificidad (90%) y una sensibilidad del 79%²⁸.

- Independientemente de esta posible reclasificación basada en la presencia de los factores agravantes mencionados, en los diabéticos tipo 2 y riesgo moderado deben considerarse una serie de situaciones:
 - La presencia de las manifestaciones clínicas de la ECVA se relaciona con un punto crítico del depósito de colesterol en la pared arterial, con presencia de una placa inestable e inflamatoria. Este punto de inflexión está relacionado con los niveles plasmáticos de lipoproteínas ricas en colesterol (LDL y remanentes) y con el tiempo de exposición a estos valores lipoproteicos elevados²⁹.
 - A partir de los 10 años de evolución los diabéticos son considerados de alto riesgo (según todos los consensos y guías) y los objetivos terapéuticos serán más estrictos. Pero durante este periodo, el mejor control lipídico permitiría reducir la carga de colesterol y factores inflamatorios en la pared arterial y, por ello, una mejor evolución hacia los posibles episodios cardiovasculares y muerte cardiovascular, tan frecuente en sujetos con DM2.
 - El objetivo en situaciones de riesgo moderado es c-LDL < 100 mg/dL y c-no-HDL < 130 mg/dL, pero el riesgo cardiovascular no es el mismo si se mantienen durante 10 años cifras de c-LDL cercanas a 70 o cercanas a 100 mg/dL o su equivalente en cifras para el c-no-HDL, aun estando ambas en objetivos.
 - Mantener cifras de c-LDL < 70 mg/dL se relaciona con una reducción del volumen de la placa de ateroma y con su estabilización²⁶.

En el subgrupo de riesgo moderado debería valorarse cada caso de forma particular con las exploraciones antes mencionadas para decidir si los objetivos terapéuticos deben ser más estrictos y debemos actuar rápidamente²⁸, o si, por el contrario, convendría actuar considerando el alto riesgo

Tabla 6 El dilema del tratamiento hipolipidemiante en la diabetes con riesgo cardiovascular moderado

Problemas	Ventajas
Evolución a alto riesgo	Tratamiento intensivo (combinaciones) cuanto antes mejor
Mayor acúmulo de colesterol en las arterias durante al menos 10 años	Disminuir el acúmulo de colesterol y con ello el riesgo de manifestaciones clínicas por ECVA
Morbimortalidad entre 2 y 10 veces superior a la población general	Evitar/disminuir el riesgo de muerte prematura por tratamiento inadecuado y tardío

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

que tiene o tendrá dentro de 10 años. Las ventajas y problemas de esta situación vienen detalladas en la [tabla 6](#).

Por ello, ¿es prudente esperar durante una década en una situación de riesgo moderado a que evolucione a la fase de alto riesgo? o ¿debemos actuar como si ya lo fuera y evitar o reducir el depósito ateromatoso y las futuras complicaciones en una enfermedad cuyo principal problema son los episodios cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular? ¿Es mejor esperar o prevenir con medidas terapéuticas efectivas?

¿Es lógico dejar evolucionar hacia situaciones de alto riesgo o es preferible intervenir de forma intensa para frenar la evolución de la placa de ateroma y evitar o atenuar la aparición de episodios cardiovasculares?

En nuestra opinión, en la DM2 se deberían mantener, en todo momento, los criterios de c-LDL y c-no-HDL cuanto más bajos mejor, y cuanto antes los alcancemos más fácilmente se alcanzará una mayor expectativa de vida.

Conclusiones

La DM2 es considerada una situación de alto o muy alto riesgo cardiovascular, especialmente los diabéticos de larga duración y mal control glucémico o con presencia de comorbilidades. Los sujetos considerados de moderado riesgo cardiovascular deben ser detenidamente estudiados, por su posible reclasificación a riesgo alto o muy alto si el estudio de otros parámetros o su situación cardiovascular así lo aconsejan. Se debería, entonces, iniciar un tratamiento intensivo para prevenir y reducir el importante riesgo de episodios y la mortalidad cardiovascular que conlleva la diabetes. Las complicaciones cardiovasculares pueden aparecer incluso en el periodo de prediabetes, como lo demuestran los estudios de los recién diagnosticados. Los datos actuales muestran que mantener cifras de c-LDL por debajo de 70 mg/dL no solo mejora el riesgo cardiovascular, sino que se relaciona con una reducción del volumen de la placa de ateroma y su estabilización²⁶.

Financiación

CIBER - Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red [CB07/08/0018], Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de

Ciencia e Innovación y Unión Europea (Fondos Europeos de desarrollo Regional).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1–25.
- World Health Organization. WHO Mortality Database. Geneva: WHO; 2022 [consultado 27 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database>
- 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;55:88–93.
- Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: Umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022;65:275–85.
- Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, Morón-Merchante I, Pascual-Fuster V, Tamarit JJ, Trias-Villagut F, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2. *Clin Invest Arterioscler*. 2018;30 Supl 1:1–19.
- Ares J, Valdés S, Botas P, Sánchez-Ragnarsson C, Rodríguez-Rodero S, Morales-Sánchez P, et al. Mortality risk in adults according to categories of impaired glucose metabolism after 18 years of follow-up in the North of Spain: The Asturias Study. *PLoS One*. 2019;14:e0211070.
- Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al. Atherogenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Invest Arterioscler*. 2020;32:120–5.
- Boren J, Chapman MJ, Kraus RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Arteriosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41:2313–30.
- Nordestgaard BG, Nicholls SJ, Langsted A, Ray KK, Tybjaerg-Hansen A. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:261–72.
- Brea A, Hernández-Mijares A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, et al. Non-HDL cholesterol as a therapeutic goal. *Clin Invest Arterioscler*. 2019;31 Suppl 2:28–33.
- 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:25–32.
- 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. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205.
- 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;41:255–323.
- Carmena R, Ascaso JF, Redon J. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor. *J Hypertens*. 2020;38:2110–21.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al., ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–337.
- Almourani R, Chinnakotla B, Patel R, Kurukuluriya LR, Sowers J. Diabetes and cardiovascular disease: An update. *Curr Diab Rep*. 2019;19:161.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022;45 Suppl 1:S125–43.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953–2041.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022;45 Suppl 1:S144–74.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302–9.
- Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*. 2010;126:314–45.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al., REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
- Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
- Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MS, O'Donoghue ML, Wiviott SD, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2019;140:1308–17.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Arteriosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–72.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. *JAMA*. 2016;316:2373–84.
- Bhindi R, Guan M, Zhao Y, Humphries KH, Mancini GBJ. Coronary atheroma regression and adverse cardiac events: A systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis*. 2019;284:194–201.
- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler*. 2019;31 Supl 1:1–43.
- Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1141–56.