

Diabetes y enfermedad vascular aterosclerótica ¿Dónde estamos?

Diabetes and atherosclerotic vascular disease. Where do we stand?

José Luis Díaz Díaz¹, Tomás Domínguez Rodríguez¹, Rosa M^a Argüeso Armesto².

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

²Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Lucus Augusti

La enfermedad vascular de origen aterosclerótico (EVA) comprende los episodios clínicos (agudos-críticos, recurrentes o crónicos) asociados a coronariopatía aterosclerótica, enfermedad cerebrovascular aterotrombótica o arteriopatía periférica y, constituye una de las principales causas de muerte y discapacidad en países desarrollados, especialmente entre su población con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A pesar de las múltiples campañas de promoción de hábitos de vida saludables, del creciente arsenal terapéutico para la diabetes y de la sucesión de guías de práctica clínica, la relación entre DM2 y EVA sigue siendo fatal, como demuestran los resultados del estudio DARIOS¹, que analizó de forma agrupada los datos de 11 estudios de base poblacional realizados en 10 comunidades autónomas españolas durante el siglo XXI (28.887 individuos) y en cuyas conclusiones se destacaba un aumento en la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus que se correlacionaba con la mortalidad por cardiopatía isquémica en población de 35-74 años de las diferentes comunidades autónomas, especialmente en mujeres.

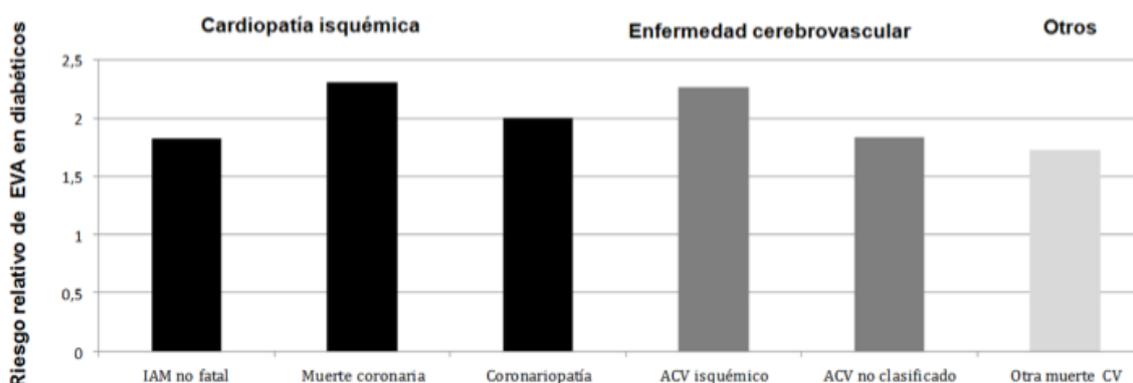
Estos y otros datos justifican la presente revisión en la que recordaremos el papel de la DM2 como factor de riesgo vascular aterosclerótico (FRVA), analizaremos la magnitud de

su asociación con la enfermedad vascular aterotrombótica desde una doble perspectiva, abundaremos en la controvertida categorización de su riesgo cardiovascular (alto o muy alto) y repasaremos las recomendaciones para el control de otros FRVA, para finalizar con la recopilación de datos disponibles sobre un tema candente, la seguridad cardiovascular de los antidiabéticos.

Diabetes como factor de riesgo cardiovascular

Los grandes estudios epidemiológicos de base poblacional realizados durante la segunda mitad del siglo pasado identificaron a la DM2 como FRVA. En la cohorte de Framingham, por ejemplo, la diabetes fue considerada como un factor de riesgo cardiovascular mayor e independiente incluso tras ajustar por edad avanzada, hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia e hipertrofia ventricular izquierda. En dicho estudio, su presencia aumentó entre 2 y 3 veces la aparición de enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) con un impacto relativo mayor en las mujeres². Además, el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) reveló que, tomados de forma individualizada, la diabetes era el FRVA de mayor peso frente a hipertensión arterial, hipercolesterolemia o tabaquismo y, que la adición de otros factores de riesgo vascular tenía un mayor efecto sobre

Gráfico 1. Riesgo relativo de enfermedad vascular aterosclerótica en diabéticos *



* Datos del estudio Emerging Risk Factors Collaboration⁴

la mortalidad cardiovascular entre la población diabética³. En general y teniendo en cuenta todos los territorios en donde se produce EVA, se ha calculado que la diabetes confiere el doble de riesgo, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo convencionales⁴ (gráfico 1).

Diabetes y enfermedad vascular aterosclerótica: magnitud de la asociación

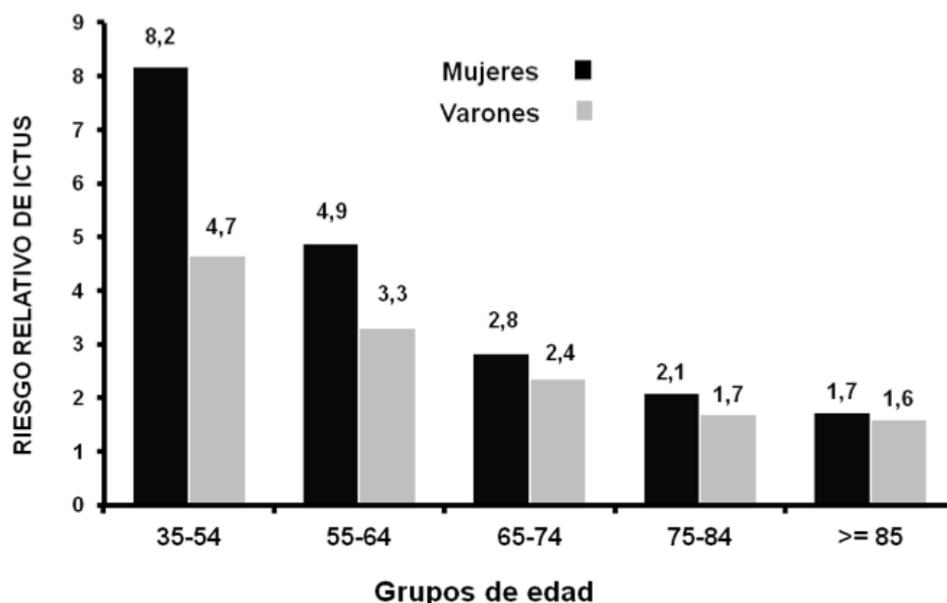
Según datos del reciente estudio Di@betes, la prevalencia de DM2 en población general española, se sitúa en el 13,8 %⁵, unos 6 millones de afectados según padrón municipal de 2011; sin embargo, la prevalencia de EVA considerando todos los territorios vasculares es desconocida pues no se ha realizado estudios al respecto. Con datos de estudios epidemiológicos que analizaron la cuestión de forma parcial e incluso en ámbitos reducidos⁶⁻⁸ podríamos estimar que aproximadamente un 10% de la población adulta ha padecido o padece EVA.

Llegados a este punto debemos analizar cuál es la magnitud de la asociación entre diabetes y EVA y, cuestionarnos el valor de la diabetes como equivalente de EVA.

En primer lugar, la serie de estudios transversales EUROASPIRE⁹ analizó entre otras variables, la prevalencia de diabetes autodeclarada entre pacientes ingresados por síndrome coronario agudo en diferentes países europeos, observando un aumento de la misma desde el 17,4% de EUROASPIRE I (1995-1996) al 28% de EUROASPIRE III (2006-2007). Paralelamente, el Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, un estudio también transversal, realizado sobre más de 4.000 pacientes con síndrome coronario agudo o coronariopatía estable seleccionados en 110 centros de 25 países europeos y, que utilizó el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

para aquellos pacientes que no estaban diagnosticados previamente de diabetes detectó un 22% (pacientes agudos) y 17% (pacientes estables) de diabéticos no conocidos con una prevalencia final de DM2 del 54% y 45% respectivamente¹⁰. Con estos datos podemos concluir que aproximadamente la mitad de los pacientes con cardiopatía isquémica son diabéticos. Si eso es así, cabe preguntarse en qué proporción disminuiría la EVA si desapareciera la diabetes; en otras palabras, cuál es el riesgo poblacional de EVA atribuible a la diabetes. Desgraciadamente no tenemos datos para todos los territorios vasculares pero los estudios INTERHEART¹¹ e INTERSTROKE¹² detectaron un riesgo poblacional de infarto agudo de miocardio atribuible a diabetes del 16% en mujeres y 8% en varones y, un riesgo poblacional de ictus atribuible a diabetes del 8% . INTERSTROKE no analizó diferencias de riesgo por sexo, pero un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido, sobre 244.532 sujetos de 35 a 89 años de edad (41.799 diabéticos) incluidos en la base de datos de Atención Primaria del Reino Unido (gráfico 2) y seguidos durante 7 años (1992 a 1999), evidenció un riesgo relativo de ictus aumentado entre la población diabética con un dato muy revelador, el riesgo relativo fue mayor en mujeres que en varones diabéticos (2,32 frente a 2,08), diferencia que se mantuvo para cualquier grupo de edad siendo más marcada en el grupo de 35 a 54 años de edad (8,2 frente a 4,7)¹³. Por otro lado, desde la perspectiva de la propia DM2 debemos recordar que la EVA es su principal causa de muerte, sobre todo cardiopatía isquémica, en donde la coronariopatía suele ser más extensa, con menos posibilidades de revascularización y peor pronóstico, siendo frecuente las formas asintomáticas (20-40%) especialmente cuando coexisten otros 2 factores

Gráfico 2. Riesgo relativo de ictus en diabéticos *



* Datos de Atención Primaria del Reino Unido¹³

de riesgo cardiovascular¹⁴.

Finalmente, repararemos en la controversia de considerar la diabetes como una situación de alto o, como proponía Hafner, de muy alto riesgo vascular - equivalente a EVA – tras los resultados del ya clásico estudio finlandés de base poblacional que objetivó tras 7 años de seguimiento una incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y mortalidad por coronariopatía similares entre diabéticos sin antecedentes de IAM y no diabéticos con antecedentes de IAM¹⁵, con resultados que se mantuvieron en el seguimiento a 18 años cuando el IAM fue el único criterio usado para definir EVA o incluso con mayor riesgo en población diabética, especialmente en mujeres, cuando se usaron criterios menos exigentes para definir EVA (IAM o cambios isquémicos electrocardiográficos o angina de pecho)¹⁶. Otros estudios, sin embargo, han dado resultados contradictorios al detectar una morbimortalidad cardiovascular menor entre los diabéticos sin antecedentes de IAM¹⁷, o una situación de equivalencia de riesgo sólo entre las mujeres diabéticas pero no en los varones¹⁸.

Un estudio realizado sobre población española tampoco ha objetivado en la diabetes una equivalencia de riesgo de EVA¹⁹. Es probable que la disparidad de resultados entre los distintos estudios pueda ser explicada por el origen y antigüedad de las distintas cohortes, el tiempo de evolución de la diabetes o los tratamientos recibidos (antidiabéticos y/o cardiovasculares) pero es seguro que la diabetes es al menos una condición de alto riesgo cardiovascular y que posiblemente adquiera la condición de muy alto riesgo cardiovascular –equivalente de EVA- en las mujeres²⁰. Además, sabemos que la EVA aumenta proporcionalmente con el envejecimiento y que la edad de transición a alto riesgo cardiovascular se adelanta unos 15 años en la población diabética²¹.

Lípidos, diabetes y enfermedad vascular aterosclerótica

Aunque a menudo se hace referencia a la dislipemia diabética como un perfil lipídico genuino caracterizado por ligera elevación del colesterol plasmático a expensas del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), hipertrigliceridemia también ligera y descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), lo cierto es que este fenotipo, conocido también como dislipemia aterogénica por la presencia de partículas LDL circulantes pequeñas y densas (fenotipo B), es compartido por otros trastornos como la obesidad o la Hiperlipemia Familiar Combinada en los que también subyace la insulinoresistencia. Además, en la diabetes pueden darse otros fenotipos lipídicos en función de variables que luego analizaremos.

En uno de los análisis del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)²² se estudió el peso de los distintos factores de riesgo para desarrollo de cardiopatía isquémica siguiendo un modelo jerárquico, y se observó que ocupaban los dos primeros lugares el C-LDL y el C-HDL, por delante de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), la presión arterial sistólica o el tabaquismo. A pesar de ello, es escasa y variable la información que hay sobre la prevalencia de dislipemia en población diabética,

entre un 50-90% según algunos estudios, variabilidad que se explica por lo siguiente:

- Disparidad en la definición de dislipemia: no hay ningún consenso universal que haya definido puntos de corte para identificar la normalidad de un perfil lipídico básico en población diabética.
- Evolución de la Diabetes y grado de control metabólico: en diabéticos recién diagnosticados, como eran los del UKPDS²³, se observaron solo algunas diferencias en el perfil lipídico respecto a controles sanos, consistentes en ligero descenso de C-HDL y aumento de triglicéridos y, pequeña elevación de C-LDL en mujeres diabéticas respecto a no diabéticas. La DM2 mal controlada puede cursar con hipertrigliceridemia (fenotipo IV de Friederichson) debido a un aumento en la síntesis de partículas de muy baja densidad (VLDL) y/o disminución de su catabolismo por una menor actividad del enzima lipoproteín lipasa (LPL); en sujetos genéticamente predispuestos (genotipo Apo E2/E2) también puede desencadenarse una disbetalipoproteinemia que cursa con dislipemia mixta por acúmulo de partículas de densidad intermedia (IDL).
- Tendencias demográficas y temporales que condicionan hábitos de vida y una prevalencia de obesidad variables
- Pacientes ya tratados con hipolipemiantes

La evidencia acumulada nos demuestra que los diabéticos se benefician del tratamiento hipolipemiente con estatinas de forma parecida a lo que ocurre en población no diabética: por cada Mmol/L (38 mg/dL) de descenso de C-LDL se produce una reducción de la morbimortalidad cardiovascular de un 21%, beneficio que se mantiene con independencia de la presencia de otros FRVA, dislipemia aterogénica (C-HDL bajo y/o triglicéridos plasmáticos elevados) o la existencia de EVA previa²⁴.

A continuación detallaremos las recomendaciones para el control lipídico en población diabética según las principales guías de práctica clínica, recomendaciones que se recogen también de forma resumida y agrupada junto a otras en la tabla 1.

- Guía de práctica clínica 2011 de la Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Europea de Aterosclerosis para el tratamiento de las dislipemias (ESC/EAS 2011)²⁵: en diabéticos con enfermedad cardiovascular, nefropatía, lesión de órgano diana o mayores de 40 años con otro FRVA se recomienda como objetivo terapéutico primario un C-LDL < 70 mg/dl (clase de recomendación I, nivel de evidencia B) y, como objetivos terapéuticos secundarios, un colesterol no-HDL (diferencia entre colesterol total y C-HDL) < 100 mg/dl y un nivel de ApoB < 80 mg/dl (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B para ambos). En el resto de diabéticos se recomienda un C-LDL < 100 mg/dl, colesterol no-HDL < 130 mg/dl y ApoB < 100 mg/dl. Para alcanzar tales objetivos de forma generalizada se recomienda el uso de estatinas hasta la dosis máxima recomendada o tolerada (I, A). En caso de no alcanzar el objetivo terapéutico puede considerarse la asociación de

Tabla 1. Recomendaciones para objetivos de control de factores de riesgo vascular aterosclerótico en diabéticos, según guías de práctica clínica

Objetivos	ESC/EAS 2011	IDF 2012	ACC/AHA 2013	ESH/ESC 2013	ADA 2014	JNC 8 2014
C-LDL (objetivo primario)	< 70 mg/dl* < 100 mg/dl**	< 80 mg/dl	No objetivo¶	N/A***	< 70 mg/dl † < 100 mg/dl ‡	N/A***
C no-LDL (objetivo secundario)	< 100 mg/dl* < 130 mg/dl**	< 97 mg/dl	No objetivo	N/A***	No objetivo	N/A***
ApoB (objetivo secundario)	< 100 mg/dl* < 130 mg/dl**	NO objetivo	No objetivo	N/A***	No objetivo	N/A***
C-HDL	NO objetivo	> 39 mg/dl	No objetivo	N/A***	> 40 mg/dl > 50 mg/dl	N/A***
Triglicéridos	NO objetivo	< 200 mg/dl	No objetivo	N/A***	< 150 mg/dl	N/A***
Presión arterial (mmHg)	N/A***	≤ 130/80	N/A***	< 140/85	< 140/80	< 140/90
HbA_{1c}	N/A***	< 7%	N/A***	N/A***	< 7%	N/A***

* En diabéticos con enfermedad cardiovascular, nefropatía, lesión de órgano diana o mayores de 40 años con otro factor de riesgo cardiovascular. ** En el resto de diabéticos. *** No aplicable

¶ Tratar a diabéticos de 40-75 años si C-LDL ≥ 70 mg/dl con estatinas de moderada o alta intensidad

estatinas con secuestradores de ácidos biliares o ezetimiba (IIb, C). Si existe intolerancia a las estatinas debería considerarse el uso de secuestradores de ácidos biliares (IIa, B) y/o ezetimiba (IIb, C).

- Guía Global de la Diabetes 2012 de la Federación Internacional de Diabetes (IDF 2012)²⁶: en general se recomienda un C-LDL < 80 mg/dl, colesterol HDL > 39 mg/dl, colesterol no-HDL < 97 mg/dl y triglicéridos < 200 mg/dl. Para alcanzar tales objetivos se recomienda el uso de estatinas aunque en caso de no alcanzar el objetivo terapéutico puede considerarse la asociación de otro hipolipemiantes como secuestradores de ácidos biliares, fibratos o ezetimiba. Si los triglicéridos son > 200 mg/dl se aconseja el tratamiento asociado con fibratos, sobre todo si hay retinopatía. No se recomienda la asociación de estatinas con gemfibrozilo. En diabéticos con EVA se recomienda como objetivo terapéutico un C-LDL < 70 mg/dl.
- Guía de práctica clínica 2013 del Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Americana del Corazón para el tratamiento del colesterol (ACC/AHA 2013)²⁷: declaran insuficiente evidencia y no se pronuncian a favor ni en contra de recomendar objetivos terapéuticos de C-LDL o colesterol no-HDL (recomendación N según National Heart, Lung and Blood Institute o NHLBI); por tanto, no se definen respecto al paradigma vigente de "tratar para un nivel de C-LDL". Sin embargo, defienden "tratar desde un nivel de C-LDL" al considerar que los diabéticos tipo 2 de 40 a 75 años con C-LDL de al menos 70 mg/dl deberían ser tratados con estatinas de moderada intensidad como Atorvastatina 10-20 mg, Rosuvastatina 5-10 mg, Simvastatina 20-40 mg, Pravastatina 40-80 mg, Lovastatina 40 mg, Fluvastatina XL 80 mg o Pitavastatina 2-4 mg (NHLBI grado A; ACC/AHA grado I, A). Además, defienden que es razonable tratarlos con estatinas de alta intensidad (Atorvastatina 40-80 mg o Rosuvastatina 20 mg) si su riesgo cardiovascular a 10 años, calculado mediante la herramienta Pooled Co-

hort Risk Assessment Equations, es de al menos un 7,5% (NHLBI grado E; ACC/AHA grado IIa, B). Por último, contemplan que es razonable valorar el inicio, continuación o intensificación del tratamiento con estatinas en menos de 40 o mayores de 75 años de edad (NHLBI grado E; ACC/AHA grado IIa, C).

- Guía de la Sociedad Americana de Diabetes 2014 (ADA 2014)²⁸: abogan por la estrategia de tratar con estatinas para alcanzar un nivel de C-LDL objetivo (nivel de evidencia A), no recomendando en general su asociación con el resto de terapias hipolipemiantes por no haber demostrado un beneficio cardiovascular adicional (nivel de evidencia A). Si existe enfermedad cardiovascular evidente consideran como opción el objetivo de C-LDL < 70 mg/dl, mediante el uso de estatinas a dosis elevadas (nivel de evidencia B); en su defecto recomiendan un C-LDL < 100 mg/dL (nivel de evidencia B), aunque en caso de no alcanzarse tales objetivos con la dosis máxima de estatina tolerada, una reducción del C-LDL de un 30-40% desde niveles basales puede ser un objetivo terapéutico alternativo (nivel de evidencia B). Además, defienden que cualquier diabético con enfermedad cardiovascular manifiesta o mayores de 40 años con al menos otro FRVA incluido albuminuria, reciba estatinas, independientemente de su perfil lipídico (nivel de evidencia A). Por último, creen que son deseables niveles de triglicéridos < 150 mg/dL y de C-HDL > 50 mg/dL en mujeres y > 40 mg/dL en varones (nivel de evidencia C).

Si nos centramos en los objetivos de C-LDL, en España el porcentaje de diabéticos con C-LDL < 100 mg/dL no llega al 50%²⁹ y la proporción de los que alcanzan el objetivo deseado de C-LDL < 70 mg/dL es menor del 20%³⁰. Más preocupante es conocer que en algún estudio, casi la mitad de los diabéticos no estaban a tratamiento con estatinas³¹.

Presión arterial y riesgo macrovascular en diabéticos

En la relación epidemiológica entre diabetes e hipertensión arterial (HTA) ocurre que casi la mitad de los diabéticos pa-

decen HTA y aproximadamente la mitad de los hipertensos son diabéticos .

Estudios epidemiológicos clásicos objetivaron una relación directa y progresiva entre niveles de presión arterial (PA) superiores a 115/75 mmHg y mortalidad de origen vascular³², habiéndose calculado que por cada 10 mmHg de descenso de PA sistólica se producía una reducción del 12% y 19% en el riesgo de IAM e ictus respectivamente³³. El valor de la presión arterial como factor de riesgo para enfermedad vascular en población diabética es sin embargo, doble: promotor de daño “macrovascular” aterosclerótico y de enfermedad “microvascular”, sobre todo nefropatía y retinopatía. En ese sentido, la presencia de HTA en población diabética eleva el riesgo relativo de ictus de 2,5 a 3,3 veces (HTA grado 1) o a 4,5 veces (HTA grado 2) respecto a población diabética no hipertensa³⁴. De la misma forma, los diabéticos hipertensos presentan una tasa de incidencia de coronariopatía aterosclerótica sintomática que triplica la de los diabéticos normotensos³⁵.

Esos datos han hecho recomendar durante años que para reducir la elevada morbimortalidad cardiovascular y renal, los objetivos de PA en diabéticos deberían de ser más agresivos (< 130/80 mmHg) que en población general no diabética (< 140/90 mmHg). Sin embargo, la evidencia disponible no apoya tal recomendación, pues incluso en algunos ensayos la morbimortalidad cardiovascular ha aumentado tras descensos muy acusados de la PA, haciendo reconsiderar a la comunidad científica la “curva en J”, controvertido fenómeno cuya existencia o no debería de ser evaluada en un ensayo clínico exclusivo. Todo ello ha condicionado un cambio en las recomendaciones de las distintas sociedades científicas sobre el objetivo de PA en diabéticos y que exponemos a continuación (ver también tabla 1):

- Guía Global de la Diabetes 2012 de la Federación Internacional de Diabetes (IDF 2012)²⁶: recomiendan una PA objetivo \leq 130/80 mmHg si el tratamiento es bien tolerado. Pueden considerarse objetivos de PA menos estrictos en población anciana y cuando hay hipotensión postural o riesgo de caídas.
- Guía 2013 para el manejo de la hipertensión de la Sociedad Europea de Hipertensión y Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC 2013)³⁶: basándose en los resultados de los ensayos HOT y UKPDS defienden una PA objetivo < 140/85 mmHg (clase de recomendación I, nivel de evidencia A) considerándose obligado iniciar tratamiento antihipertensivo farmacológico con PA sistólica \geq 160 mmHg (I, A) y muy recomendado con PA sistólica \geq 140 mmHg (I, A). Para ello se recomienda cualquier clase de antihipertensivo aunque se prefieren los bloqueadores de sistema renina-angiotensina-aldosterona (R-A-A) especialmente en presencia de microalbuminuria o proteinuria (I, A). El doble bloqueo del sistema R-A-A, sin embargo, debería evitarse en diabéticos (III, B)
- Guía 2014 basada en la evidencia para el manejo de la presión arterial elevada en adultos (JNC 8)³⁷: en mayores de 18 años de edad abogan por una PA objetivo < 140/90

mmHg debiéndose iniciar tratamiento antihipertensivo farmacológico con PA \geq 140/90 mmHg (opinión de experto grado E). Para ello recomiendan utilizar como antihipertensivo los diuréticos tiazídicos, calcioantagonistas, IECA o ARA-II (recomendación moderada grado B) pero no los betabloqueantes .

- Guía de la Sociedad Americana de Diabetes 2014 (ADA 2014)²⁸: proponen una PA objetivo < 140/80 mmHg (nivel de evidencia B) aunque objetivos más estrictos (PAS < 130 mmHg) pueden plantearse en determinados pacientes, especialmente los más jóvenes, siempre que se consigan sin excesiva carga de tratamiento (nivel de evidencia C) debiéndose iniciar tratamiento antihipertensivo farmacológico con PA \geq 140/80 mmHg (B). Para ello se recomienda de elección como antihipertensivos los IECA o ARA-II (C) a los que se podrá asociar un calcioantagonista (amlodipino) o un diurético tiazídico para aquellos pacientes con un filtrado glomerular estimado (FGe)-MDRD > 30 ml/min/1,73 m², o un diurético de asa en aquellos con FGe-MDRD < 30 ml /min/1,73 m² (C). Generalmente, se necesitan dos o más fármacos a dosis máximas para conseguir los objetivos (B). De ellos, al menos uno debe administrarse por la noche (A).

Siguiendo recomendaciones de la guía ESH/ESC 2013, el porcentaje de pacientes hipertensos atendidos en unidades de Atención Primaria de nuestro país con PA sistólica controlada se sitúa en el 50%, el 80% tiene la PA diastólica controlada y en el 47% ambos parámetros lo están³⁸.

Tabaquismo en los diabéticos

El consumo de tabaco es un FRVA independiente en diabéticos, existiendo al igual que en población general una correlación directa entre la intensidad del hábito y la morbimortalidad cardiovascular y general.

Como tal y según estudios de base poblacional, en diabéticos el consumo de tabaco duplica el riesgo de coronariopatía y aumenta el riesgo de ictus un 29%¹³.

Todo ello tiene un especial impacto en las mujeres diabéticas tal y como evidenció el estudio Nurses' Health Study en el que se siguieron a 7.401 mujeres diabéticas durante 20 años comprobando que el riesgo de mortalidad aumentaba paralelamente al número de cigarrillos fumados por día, pasando de un riesgo relativo (RR) de 1,4 en las que nunca fumaron a un RR de 2,1 en las que fumaban más de 35 cigarrillos/día, decreciendo sustancialmente hasta un RR de 1,1 tras 10 años de abandono del hábito tabáquico³⁹. Del mismo modo, en diabéticas que fumaban \geq 15 cigarrillos/día, el RR de coronariopatía aterosclerótica aumentaba a 2.68 respecto a las que nunca habían fumado, volviendo a equipararse los riesgos tras 10 años de abandono del tabaquismo (RR 1,01)⁴⁰.

Dado que la población diabética tiene un riesgo intrínseco aumentado de EVA, resulta de especial interés el abandono del tabaco como medida esencial en la prevención y tratamiento de dicha población y así lo reflejan las distintas guías de práctica clínica^{26,28}.

Control glucémico y riesgo vascular aterosclerótico

La Diabetes Mellitus se ha definido como un trastorno o conjunto de trastornos que tienen como rasgo común y principal la hiperglucemia, considerada como tal un punto de corte a partir del cual aumenta el riesgo de microangiopatía, sobre todo retinopatía. Desde ese aspecto conceptual la diabetes había sido inicialmente entendida como un proceso de riesgo microvascular, pero tanto la hiperglucemia per se como el elenco de otros FRVA que a menudo aglutina, le confieren un marcado carácter de riesgo macrovascular. En efecto, el aumento de la glucemia plasmática, tanto si se mide en situación de ayuno como tras un test de sobrecarga oral de glucosa, se ha correlacionado directamente con la incidencia de accidentes cardiovasculares⁴¹. En esa misma dirección, se sabe que por cada 1% de aumento de la HbA_{1c} se produce un aumento del 18% del RR de enfermedad cardiovascular⁴².

Llegados a este punto la cuestión es conocer si mejorando el control glucémico podemos disminuir el riesgo de EVA y hasta qué punto, control menos o más intensivo, se mantiene tal beneficio. Paralelamente habría que considerar si ese potencial beneficio depende más del antidiabético utilizado que del grado de control glucémico alcanzado, cuestión que exploraremos en el siguiente apartado de seguridad cardiovascular de los antidiabéticos.

El ensayo UKPDS⁴³ iniciado en 1.977 testó la hipótesis de que el control glucémico intensivo respecto al control estándar de entonces reportaba beneficios en términos de reducción de la morbimortalidad micro y macrovascular. Para ello, se incluyeron 4.209 diabéticos recién diagnosticados (glucemia en ayunas repetida > 6 mmol/l o 108 mg/dl) que fueron randomizados a cualquiera de las 2 estrategias señaladas demostrando que, tras 10 años de seguimiento, los pacientes del brazo de tratamiento intensivo (mediana HbA_{1c} 7%) respecto a los del tratamiento estándar (mediana HbA_{1c} 7,9 %) presentaban una reducción estadísticamente significativa del 12% en el RR de cualquier complicación relacionada con la diabetes, beneficio que se debía en gran medida al descenso del 25% en el RR de complicaciones microvasculares, pero no de las macrovasculares. En esta extrapolación de resultados se basa la consideración de HbA_{1c} 7% como un objetivo adecuado de control metabólico en diabéticos.

Sin embargo, la población diabética sigue teniendo complicaciones por lo que en la pasada década se pusieron en marcha otros ensayos clínicos como el VADT, ACCORD, o ADVANCE, en diabéticos con mayor tiempo de evolución, para valorar el impacto del control metabólico más intensivo. Con niveles finales de HbA_{1c} de 6,9%, 6,4% y 6,5% respectivamente, hubo beneficio parcial y significativo en la reducción de algún componente microvascular (fundamentalmente microalbuminuria). Sin embargo, la reducción del RR de EVA fue de escasa magnitud (12%, 10% y 6% respectivamente) y no significativa; más aún, en el ensayo ACCORD y en un análisis de subgrupos del VADT se observó, en la rama de tratamiento intensivo, un aumento de la mortalidad todavía no

aclarado. Un metaanálisis⁴⁴ que agrupó esos y otros ensayos concluyó que el control glucémico intensivo no modifica la mortalidad general ni la morbimortalidad cardiovascular y que, aunque consigue una reducción del 12% en el RR de enfermedad microvascular, también aumenta un 30% el RR de hipoglucemia por lo que el balance riesgo/beneficio puede ser en algunos pacientes desfavorable.

Así pues, los objetivos de control glucémico según guías de práctica clínica y que detallamos a continuación, tienen en cuenta el beneficio esperado en la reducción de la morbimortalidad micro y macrovascular de forma conjunta.

- Guía Global de la Diabetes 2012 de la Federación Internacional de Diabetes (IDF 2012)²⁶: aconseja el mantenimiento de una HbA_{1c} < 7,0% puesto que minimiza el riesgo de desarrollar complicaciones. Un objetivo de HbA_{1c} inferior puede ser considerado si se alcanza con facilidad y seguridad. Según la guía, un objetivo de HbA_{1c} mayor puede ser considerado diabéticos con comorbilidades o cuando los intentos anteriores para optimizar el control se han asociado con hipoglucemias inaceptables.
- Guía de la Sociedad Americana de Diabetes 2014 (ADA 2014)²⁸: consideran razonable en adultos no embarazados un objetivo de HbA_{1c} < 7% (nivel de evidencia B) aunque se podría intentar conseguir objetivos más ambiciosos (HbA_{1c} < 6,5%) siempre que se alcancen sin hipoglucemias, en diabéticos seleccionados como aquellos con corta duración de la diabetes, larga expectativa de vida y sin enfermedad cardiovascular manifiesta (nivel de evidencia C). Para pacientes con historia de hipoglucemias, larga duración de la diabetes, corta expectativa de vida, comorbilidad, enfermedad micro y/o macrovascular y que reciben politerapia a dosis eficaz, pueden ser más apropiados objetivos menos rigurosos, recomendándose una HbA_{1c} < 8% (nivel de evidencia B)

A pesar de quedar demostrado que un objetivo general de HbA_{1c} 7% es adecuado para población diabética, un estudio realizado en nuestra comunidad, el proyecto OBTEDIGA⁴⁵, nos alertó de que sólo un 54,3% de los diabéticos atendidos en el ámbito de la Atención Primaria, alcanzaban tal objetivo.

Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos

La historia de la terapéutica antidiabética en relación con sus beneficios “macrovasculares” ha estado salpicada de luces y sombras.

El subgrupo de diabéticos con sobrepeso del UKPDS que fueron asignados al brazo de tratamiento intensivo y recibieron metformina, experimentaron una reducción del 32% en el RR de cualquier complicación relacionada con la diabetes, reducción del 36% de la mortalidad por cualquier causa y del 39% de infarto agudo de miocardio⁴⁶, beneficios que se mantuvieron a modo de “legado metabólico” incluso 10 años después de haber finalizado el estudio y una vez que los pacientes estaban siendo tratados en condiciones de práctica clínica habitual⁴⁷. Posteriormente, en el ensayo PROactive realizado en diabéticos con EVA, pioglitazona demostró frente a placebo – y otros antidiabéticos- una reducción del 16%

Tabla 2. Recomendaciones de la Food and Drug Administration sobre requisitos de seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos 2008.

Riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en metaanálisis de ensayos en fase 2 y 3		CONCLUSIÓN
Límite superior RR (IC 95%)	< 1.3	El fármaco no se aprueba
	1.3-1.8	Se precisa estudio aclaratorio postcomercialización
	> 1.8	No precisa estudios adicionales

en el objetivo secundario compuesto de muerte por cualquier causa, IAM no fatal e ictus, pero no en el primario, objetivo que tampoco se alcanzó en otro ensayo con pioglitazona realizado en Japón (PROFIT-J).

En ese contexto entramos en “el lío de la rosiglitazona” tras la publicación del controvertido metaanálisis de Nissen en 2007 que relacionaba dicho fármaco con un aumento del 43% en el RR de IAM y una tendencia no significativa al aumento de la mortalidad cardiovascular. Eso significó un antes y un después en la historia de los antidiabéticos pues en el año 2008 la Food and Drug Administration (FDA) emitió un informe en el que se recogían una serie de consideraciones para la aprobación de nuevos antidiabéticos. En ese sentido, la FDA entendía que el requisito para aprobación de un antidiabético era la eficacia en la reducción de HbA_{1c} y no precisaba demostrar reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, pero su análisis debía de incluirse en ensayos clínicos de fase 2-3 y demostrar que el nuevo fármaco no lo aumentaba (ver tabla 2). Por tanto, se dejaba de hablar de “beneficio cardiovascular” y se pasaba a hablar de “seguridad cardiovascular”. Rosiglitazona fue retirada de Europa y la FDA impuso importantes restricciones de uso hasta que fueron eliminadas a finales del año 2013, tras los resultados del ensayo RECORD⁴⁹ en el que rosiglitazona, frente a sulfonilureas (ambas en asociación con metformina), no aumentaba la morbimortalidad cardiovascular.

Existe inquietud sobre fármacos ya comercializados como las sulfonilureas y había muchas dudas sobre la seguridad cardiovascular del uso de insulinas, dudas que quedaron disipadas en parte tras la publicación de los resultados del ensayo Origin en el que insulina glargina, administrada a una dosis media de 0,3-0,4 U/kg/día para un objetivo de glucemia basal < 95 mg/dL, demostró un efecto neutro sobre la morbimortalidad cardiovascular frente al tratamiento estándar y tras una mediana de seguimiento de 6,2 años.

De los fármacos comercializados en los últimos años tenemos ya resultados de seguridad cardiovascular de algunos inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (IDPP-4) como alogliptina (estudio EXAMINE) y saxagliptina (estudio SAVOR-TIMI 53), mostrando ambos un efecto neutro, si bien en el caso de saxagliptina hubo un aumento todavía no aclarado del 27% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Quedamos a la espera de conocer la seguridad cardiovascular testada en los estudios en marcha para otros IDDP-4 como sitagliptina (TECOS) o linagliptina (CAROLINA) pero no vildagliptina. Igualmente están siendo testados los análogos del GLP-1 como liraglutida (LEADER), exenatida LAR (EXSCEL) o lixisenatida (ELIXA) y, los inhibidores del cotransportador de glucosa tipo 2 dependiente del sodio (SGLT-2) como dapagliflozina (DECLARE-TIMI-58), canagliflozina (CANVAS) y empagliflozina (NCT01131676). Todos ellos ayudarán, en cierta medida, a individualizar la terapia antidiabética y aclarar también si en los limitados beneficios del tratamiento glucémico intensivo influye el antidiabético elegido.

Conclusiones

La diabetes mellitus es una condición que duplica el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica para cualquier territorio, llegando en algunos casos como en las mujeres a constituir un verdadero “equivalente de riesgo”. En esa relación, un 50% de quienes padecen coronariopatía manifiesta son diabéticos y, la mayoría de los diabéticos fallecerán por complicaciones macrovasculares. Es por ello esencial el control de los distintos factores de riesgo vascular aterosclerótico que a menudo coexiste en la población diabética - además de la hiperglucemia-, control que apenas se consigue en la mitad de los diabéticos. El panorama no es alentador, a no ser que interioricemos en nuestra práctica clínica el control integral del riesgo macro y microvascular cuyos tremendos beneficios quedaron demostrados con los resultados del estudio STENO y de su “legado metabólico”⁵⁰.

Bibliografía

- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, Felix FJ, Zorrilla B, Rigo F, Lapetra J, Gavriila D, Segura A, Sanz H, Fernández-Bergés D, Fito M, Marrugat J. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional. Estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2011; 64(4): 295-304
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. JAMA. 1979 ;241(19):2035-2038 .
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-444.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375:2215.
- Soriguer F, Soriguer F, Goday A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012 Jan;55(1):88-93.
- Bermejo, F.; Vega, S.; Morales, J. et al. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. Neurología 1997; 4:157-161.
- López-Bescos L, Cosin J, Elosúa R, Cabadés A, de los Reyes M, Arós F et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. Rev Esp Cardiol 1999;52: 1045-1056.
- Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al, on behalf of the REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009; 38:305-311
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al, for the EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. Lancet 2009; 373: 929-940
- Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons ML, Standl E, Soler-Soler J, Öhrvik J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. Eur Heart J 2004;25:1880-1890.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect

- of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
12. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S, & INTERSTROKE investigators (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 2010;376 (9735):112-123
 13. Mulnier H; Seaman H; Raleigh V; Soedamah-Muthu S; Colhoun Lawrenson; Vries C. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. *Diabetologia*, 2006; 49(12):2859-2865
 14. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:65
 15. Haffner S M, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229 -234
 16. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2901-2907.
 17. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J: Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1438-1443
 18. Becker A, Bos G, de Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer, CDA: Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease: 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003;24:1406-1413
 19. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, Elosua R and Marrugat J, on behalf of the REGICOR and GEDAPS Investigators. 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; 33:2004-2009
 20. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2012 Nov;38(5):420-427.
 21. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368:29.
 22. Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823-828.
 23. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 27: plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997;20:1683-1687.
 24. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Baigent C, 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(9607):117-125
 25. Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al.; ESC Committee for Practice. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:S1-44.
 26. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2012
 27. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-S45.
 28. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14-80.
 29. Rodríguez-Roca GC, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S, Matalí A. Grado de control de la dislipemia en los pacientes españoles asistidos en atención primaria. *Estudio LIPICAP*. *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18:226-238.
 30. Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, González Timón B, Torres Do Rego A, Álvarez-Sala Walther LA. Prevalencia de colesterol LDL inadecuado en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp* 2012;212(10):475-481
 31. Robles R, Barroso S, Marcos G, Sánchez F. Control de la dislipemia en pacientes diabéticos en Extremadura. *Endocrinología y Nutrición*, 2009; 56(3):112-117
 32. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
 33. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412-419.
 34. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Peltonen M, Qiao Q, Antikainen R, Tuomilehto J. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke*. 2005 Dec;36(12):2538-2543.
 35. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-315.
 36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219
 37. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence based-guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-520
 38. Llisterri JL, Rodríguez G, Pérez MA, et al., en representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Grupo HTA/SEMergen) y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2006. Control de la presión arterial en una población hipertensa diabética asistida en atención primaria. *Estudio PRESCAP-Diabetes*. *Rev Semergen*. 2010; 36:307-316.
 39. Al-Delaimy WK, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hu FB. Smoking and mortality among women with type 2 diabetes: the Nurses' Health Study cohort. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2043-2048
 40. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(3):273-279.
 41. Coutinho M et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-240.
 42. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421.
 43. 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):837-853.
 44. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011 Nov 24;343:d6898.
 45. Vidal Pardo JI, Pérez Castro TR, López Álvarez XL, García Soidán FJ, Santiago Pérez MI, Muñiz J. Quality of care of patients with type-2 diabetes in Galicia (NW Spain) [OBTEDIGA project]. *Int J Clin Pract*. 2011; 10: 1067-1075
 46. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 Sep 12; 352(9131):854-865
 47. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577
 48. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471
 49. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-2135
 50. 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(6):580-591