

Diabetes mellitus tipo 2: Consideraciones sobre riesgo y rehabilitación cardiovasculares. Segunda parte

Dr.C. Lázara M. Pérez Yáñez¹✉ , Dr. Alain Gutiérrez López²  y Dr. Suilbert Rodríguez Blanco³ 

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

² Servicio de Cardiología, Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

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

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 11 de noviembre de 2020

Aceptado: 30 de diciembre de 2020

Online: 16 de julio de 2021

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Abreviaturas

DM2: DM2: diabetes mellitus tipo 2

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4

ECV: enfermedad cardiovascular

EF: ejercicio físico

FC: frecuencia cardíaca

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FR: factores de riesgo

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1

HbA1c: hemoglobina glucosilada

HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

IAM: infarto agudo de miocardio

ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

RCV: rehabilitación cardiovascular

✉ LM Pérez Yáñez

Servicio de Cardiología

Hospital Hermanos Ameijeiras

San Lázaro 701, e/ Belascoaín y

Marqués González. Centro Habana

10300. La Habana, Cuba.

Correo electrónico:

mirtica.perez@infomed.sld.cu

Véase contenido relacionado:

<http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/675/1401>

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y es una afección frecuente dentro de los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. El tratamiento adecuado permite mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir la morbilidad y la mortalidad por esta y otras causas. La rehabilitación cardiovascular ha demostrado ser una terapéutica eficaz y beneficiosa en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Por eso, se revisaron 70 referencias bibliográficas con el objetivo de describir elementos importantes sobre su tratamiento, que incluye estrategias farmacológicas, no farmacológicas y la rehabilitación cardiovascular.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, Hipoglucemiantes orales. Rehabilitación cardiovascular, Ejercicio físico

Type 2 diabetes mellitus: Cardiovascular risk and cardiac rehabilitation concerns. Part II

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is associated with an increased risk of mortality from cardiovascular disease and it is a common condition within patients with established cardiovascular disease. Appropriate treatment can improve the patient's quality of life and decrease morbidity and mortality from this and other causes. Cardiovascular rehabilitation has been shown to be an effective and beneficial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. For this reason, 70 bibliographic references were reviewed with the aim of describing important elements of its treatment, which includes pharmacological and non-pharmacological strategies and cardiovascular rehabilitation.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Oral antidiabetic agents, Cardiovascular rehabilitation, Physical exercise

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad de elevada prevalencia a nivel mundial y se asocia de forma notable a la presencia de enfermedad cardiovascular (ECV). El tratamiento actual se basa en medidas far-

macológicas y no farmacológicas, donde se incluye —como muy importante— la rehabilitación cardiovascular (RCV), una estrategia terapéutica multidisciplinaria que contiene la prevención secundaria, basada fundamentalmente en el control de los factores de riesgo (FR), la prescripción de ejercicio físico (EF) regular, y tiene como objetivo rehabilitar al paciente de forma integral, al considerar los perfiles físico, psíquico, social, sexual y vocacional. La RCV es una ciencia constituida que ha demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad total, y por ECV, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes con DM2^{1,2}.

El objetivo de este artículo es describir algunos elementos importantes sobre estos aspectos terapéuticos en los pacientes con DM2.

ESTILO DE VIDA

Cambios de estilo de vida recomendados en los pacientes con DM2

Se recomienda reducción del peso corporal mediante restricción calórica e incremento de la actividad física¹. La dieta debe enfocarse en una mayor ingestión de frutas, vegetales, nueces, fibras y pescado. Consumir menos grasas transaturadas y saturadas, y más mono y poliinsaturadas. Además es importante reducir el sodio, así como la ingestión de comidas procesadas, carbohidratos refinados y bebidas azucaradas. Las dietas mediterránea y DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) han demostrado ser efectivas en los pacientes con DM2, pues en quienes la consumen se ha observado una disminución significativa de la aparición de eventos cardiovasculares graves y muerte de causa cardiovascular^{2,3}.

La dieta se considera uno de los parámetros fundamentales a lograr entre los cambios de estilo de vida y la educación del paciente es esencial para cumplir este objetivo. Se recomienda una ingestión alta en proteínas (20-30%) y baja en carbohidratos para lograr niveles óptimos de glucemia basal, posprandial y menor resistencia a la insulina^{2,4}. No existe evidencia de que la ingestión de proteínas a menor dosis de las recomendadas diariamente (0,8 g/kg de peso corporal/día) retarde la aparición de la disminución de la tasa del filtrado glomerular⁵, pero el consumo de carne roja sí ha demostrado incrementar el riesgo cardiovascular y empeorar el control glucémico en los diabéticos^{3,4}.

Evitar el sedentarismo es otra recomendación importante². Además de la importancia del EF planificado, también es necesario ponerse de pie y realizar alguna caminata u otro tipo de actividad física cada cierto tiempo⁵. En un estudio publicado en 2016⁵, que incluyó a 5 575 adultos diabéticos americanos, se demostró que la permanencia de largos períodos sentados al día se asoció a mayor mortalidad por cualquier causa.

La realización de EF regular ha demostrado mejorar el control glucémico y lograr reducciones significativas de la media de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c). La combinación de EF aeróbico y de resistencia logra un mejor control metabólico y una mayor pérdida de peso; además, al igual que la dieta adecuada, ha logrado disminuir la aparición de eventos cardiovasculares y la muerte cardíaca en diabéticos tipo 2^{2,6-9}.

En los pacientes con DM2 se deben indicar 150 minutos de EF de intensidad moderada o 75 minutos de actividad vigorosa e intensa cada semana. Es importante realizar actividad física regular, de tres a cinco veces en semana, y aplicar un tratamiento riguroso sobre todos los FR presentes^{2,10,11}.

Control glucémico

En los pacientes diabéticos tipo 2 existe evidencia que el control más riguroso de la glucemia al inicio de la enfermedad reduce las complicaciones cardiovasculares a largo plazo¹². En el estudio *UK Prospective Diabetes Study Group* (UKPDS)¹³, que persiguió el objetivo de mantener valores de HbA1c en 7%, se redujeron en un 16% los eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio [IAM] fatal y no fatal, y muerte súbita) a corto plazo con el control intensivo de la glucemia, sin diferencias significativas, a expensas de un mayor riesgo de hipoglucemia; sin embargo, a los diez años de seguimiento hubo disminución significativa de IAM y mortalidad por cualquier causa, fundamentalmente en los pacientes tratados con metformina, sulfonilureas o insulina como terapia de primera línea.

Los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT no encontraron disminución significativa de los eventos cardiovasculares con el control intensivo de la glucemia¹⁴. En el ensayo ACCORD¹⁵, se comparó el control glucémico estricto (HbA1c <6% con fármacos orales y, en caso necesario, insulina) con uno menos estricto (HbA1c entre 7,0-7,9%) en pacientes con DM2 de muchos años de evolución (promedio de 10

años) y presencia de dos FR o ECV. El ensayo se interrumpió prematuramente debido a una mayor mortalidad en el grupo asignado al control glucémico estricto.

La HbA1c es un parámetro importante de valoración del control metabólico y predice el riesgo de morbilidad cardiovascular y muerte por cualquier causa mejor que la glucemia basal¹⁶. La incidencia de complicaciones clínicas en los diabéticos tipo 2 depende de los niveles basales de HbA1c y se estima que por cada 1% de incremento de sus valores el riesgo cardiovascular se incrementa en un 18%. Actualmente la *American Diabetes Association* (ADA) propone que los valores objetivos de este parámetro sean individualizados según las características de la enfermedad y los FR asociados en cada paciente¹⁷.

Los valores óptimos de HbA1c recomendados en los pacientes con DM2 se muestran en la **tabla**^{2,17}.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento hipoglucemiante es vital para el control de la DM2 y la reducción de sus complicaciones¹⁷, como lo es la aparición de las ECV. Resulta muy importante que los especialistas conozcan los grupos farmacológicos que se pueden emplear, en dependencia de las características individuales del paciente y el fármaco¹⁷⁻¹⁹.

La mayoría de la literatura revisada coincide en sugerir la metformina, según su tolerancia digestiva, como terapia inicial o de primera línea, y está demostrado que previene la aparición de eventos cardiovasculares en los pacientes con DM2²⁰⁻²³. Este fármaco disminuye la producción hepática de glucosa e incrementa la sensibilidad periférica a la insulina, por lo que tiene efectos beneficiosos sobre el perfil glucémico y el peso corporal²⁵. Maruthur *et al.*²⁰, en su metanálisis, encontraron que disminuyó

en un 39% la aparición de IAM y en 36% todas las causas de mortalidad.

Es importante conocer que el uso prolongado de este medicamento se asocia a deficiencia de la vitamina B₁₂ por lo que sus niveles deben ser dosificados cada cierto tiempo, fundamentalmente si hay neuropatía periférica o anemia. Además, aumenta levemente el riesgo de sufrir acidosis láctica y está contraindicado en pacientes con tasas de filtración glomerular menores de 30 ml/min/1,73 m², pero puede mantenerse con precaución entre 30-45 ml/min/1,73 m². Se debe suspender en caso de descompensación y hospitalización, sobre todo por síndrome coronario agudo²⁰⁻²⁴.

Las sulfonilureas pueden considerarse como primera línea en pacientes sin sobrepeso (índice de masa corporal < 25 kg/m²). No se ha demostrado que sean beneficiosas para disminuir las complicaciones macrovasculares y se han asociado a incremento del peso corporal, insuficiencia cardíaca, cáncer de vejiga y fracturas óseas. Debe considerarse iniciar tratamiento con insulina, añadida o no, a un fármaco antidiabético si los niveles de HbA1c son mayores o iguales a 10%, o los niveles basales de glucosa son mayores de 16,7 mmol/L^{20,23}.

En los pacientes sin ECV establecida, si la monoterapia no logra valores óptimos de HbA1c en tres meses de tratamiento, se debe añadir otro grupo farmacológico, en dependencia de las características del individuo: peso corporal, presencia de nefropatía, efectos adversos, preferencia y costo del medicamento^{22,23,25}.

Algunas investigaciones²⁶⁻³¹, han recomendado añadir los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) —canagliflozina, empagliflozina, dapagliflozina— y de los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), como el liraglutide, en los diabéticos tipo 2 con alto riesgo cardiovascular y en los que tienen ECV establecida, debido a que han demostrado re-

Tabla. Valores de HbA1c recomendados según algunas características los diabéticos tipo 2^{2,17}.

HbA1c <6,5% (48 mmol/mol)	HbA1c <8% (64 mmol/mol)
- Sin hipoglucemia grave	- Antecedentes de hipoglucemia grave
- Poco tiempo de evolución de la enfermedad	- Enfermedad de larga duración
- Control con dieta y metformina como único tratamiento	- Presencia de complicaciones micro y macrovasculares
- Larga expectativa de vida	- Edad avanzada o expectativa de vida limitada
- Ausencia de ECV significativa asociada	- Importantes comorbilidades asociadas

ECV, enfermedad cardiovascular; HbA1c, hemoglobina glucosilada

ducir la aparición de eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca en este grupo de pacientes²³.

Los iSGLT2 actúan a nivel tubular proximal donde incrementan la excreción urinaria de glucosa y sodio, por lo que tienen efectos beneficiosos sobre el control glucémico, la presión arterial y el peso corporal²⁵⁻²⁷. Por su parte, los agonistas GLP-1 incrementan la producción hepática de insulina y glucagón, así como la entrada de glucosa al tejido muscular y adiposo, y disminuyen la producción hepática de glucosa. Han demostrado la reducción de eventos coronarios pero no de insuficiencia cardíaca²⁹⁻³¹. Por estas razones, en los pacientes con DM2 asociada a la presencia FR para el desarrollo de ECV es razonable indicar uno de estos dos grupos de medicamentos como prevención primaria de ECV^{2,17}.

La *American Diabetes Association* (ADA) ha recomendado el uso de empaglifozina o de liraglutide como terapia de segunda línea en los casos con ECV previa y pobre control de los valores de glucemia^{16,23,27}. En el estudio EMPA-REG OUTCOME³², con el uso de empaglifozina, se incluyeron 7 020 diabéticos tipo 2 con más de 10 años de evolución de la enfermedad, el 99% de ellos con ECV establecida, que fueron seguidos durante un promedio de 3,1 años, y se obtuvo una reducción en la incidencia de IAM, accidente vascular encefálico y muerte; así como una reducción significativa en la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca y una disminución de la progresión de la enfermedad renal. Además la empaglifozina logró, al final del estudio, una reducción pequeña pero estadísticamente significativa de los valores de HbA1c, de presión arterial sistólica y diastólica de 4-5 mmHg y 2 mmHg, respectivamente; una pérdida de aproximadamente 2 kg de peso e incrementos mínimos de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), y no se observaron cambios en la frecuencia cardíaca (FC). Por estas razones, el mencionado fármaco se ha convertido en una opción favorable para los pacientes con DM2 y ECV establecida o alto riesgo de padecerla, y desde el 2 de diciembre de 2016 la FDA (*Food and Drug Administration*) la aprobó para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en diabéticos tipo 2 con ECV^{22,23}.

La canaglifozina puede ser otra opción de tratamiento, pues redujo de forma significativa los valores medios de HbA1c (0,58%), de presión arterial sistólica (3,93 mmHg) y diastólica (1,39 mmHg), y el peso corporal (1,6 kg), e incrementó los de HDLc en 2,05 mg/dL; sin embargo, también aumentó los valo-

res de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en 4,6 mg/dL. Este medicamento se ha asociado a una disminución de la progresión de la enfermedad renal y de la aparición de insuficiencia cardíaca, y a un incremento relativo del riesgo de fracturas óseas (en un 26%), cetoacidosis diabética, infección genital y amputación de los miembros inferiores^{22,23,26}.

El liraglutide fue investigado en el estudio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*)³³, que incluyó a 9 340 diabéticos tipo 2 con alto riesgo de ECV. El 80% de ellos tenían una ECV establecida y un promedio de 12 años de evolución de DM2. El seguimiento promedio fue de 3,8 años y en esta investigación se obtuvo una disminución significativa del total de muertes y por de las producidas por causas cardiovasculares; con diferencias numéricas, no estadísticamente significativas, sobre la aparición de IAM no fatal y accidente vascular encefálico. No se demostró mejoría en la disminución de la hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero si disminuyó la progresión de la enfermedad renal. Se considera que este medicamento puede tener mayor impacto y beneficios sobre la enfermedad aterosclerótica. Desde el 25 de agosto de 2017 fue aprobado por la FDA para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares graves en pacientes con DM2 y ECV establecida^{22,31}.

Este fármaco también se ha asociado con un pequeño, pero significativo, incremento de la FC de tres latidos por minuto (lpm), de la presión arterial sistólica (1,2 mmHg), la diastólica (0,6 mmHg), así como a una reducción de 2,3 kg de peso y de 0,4% de la media de los valores de HbA1c³³.

El semaglutide, por su parte, en dosis de 0,5 a 1 mg incrementó la FC entre 2-2,5 lpm, respectivamente, con importante reducción de los valores de HbA1c de 0,7 a 1%, respectivamente. La presión arterial sistólica disminuyó de 1,3 a 2,6 mmHg y el peso corporal entre 2,9 a 4,3 kg, respectivamente. No existieron diferencias en los cambios de la presión arterial diastólica con ninguna de las dos dosis utilizadas. El fármaco demostró que logra una disminución significativa en la aparición de accidente vascular encefálico y no significativa en la aparición de IAM no fatal, sin efectos significativos sobre la muerte de origen cardiovascular y total; además, disminuyó la progresión de la enfermedad renal. Desde el 18 de octubre del 2017 la FDA está a favor de la utilización de este medicamento^{22,30}.

El lixisenatide, otro agonista de los receptores GLP-1, demostró una reducción significativa de los

valores de HbA1c en un 0,3%, de la presión arterial sistólica (0,8 mmHg) y del peso corporal (0,7 kg), con un ligero incremento de la FC de 0,4 lpm, pero no logró efectos beneficios en la disminución de eventos cardiovasculares³¹.

El exenatide disminuyó los valores de HbA1c en 0,53%, el peso corporal en 1,3 kg/m², la presión arterial sistólica en 1,6 mmHg e incrementó la FC en 2,5 lpm. No se demostró la superioridad del exenatide utilizado a dosis de 2 mg a la semana, al compararlo con un grupo placebo. No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la aparición de muerte total o cardiovascular, IAM o ictus fatal y no fatal, ni sobre la incidencia de pancreatitis aguda, cáncer pancreático, carcinoma tiroideo medular e hipoglucemia grave²⁹.

El liraglutide y el semaglutide han demostrado efectos beneficiosos superiores al lixisenatide y el exenatide en cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares graves²³.

El impacto de la reducción de los FR con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) ha sido mínimo, a excepción de la disminución media de 0,3% en los valores de HbA1c²³. Algunos estudios³⁴⁻³⁷ han evaluado la seguridad cardiovascular de estos medicamentos (omarigliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina) y han encontrado que existen diferencias entre los diversos tipos de los inhibidores de la DPP-4. Saxagliptina y alogliptina incrementaron el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal, sin efecto sobre otros eventos cardiovasculares graves; por su parte, la linagliptina mostró mayor seguridad en los pacientes con riesgo cardiovascular y daño renal^{23,34-38}.

Es importante señalar que en un estudio publicado en 2018³⁹ sobre los efectos de la vildagliptina en la función ventricular de pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca —con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) promedio de 30%— se demostró que el medicamento no tuvo mayor efecto sobre la FEVI al compararlo con el placebo, y se incrementaron los volúmenes intraventriculares, por lo que se necesita mayor evidencia acerca del uso de los inhibidores de la DPP-4 en los diabéticos con FEVI reducida.

Otro estudio³⁸, que comparó el uso de este grupo de fármacos con la insulina protamina neutral Hagedorn (NPH) como terapia de tercera línea en pacientes que no estaban controlados con el uso de metformina y sulfonilureas, llegó a la conclusión que los pacientes que usaron inhibidores de la DPP-4 tuvieron

mayor adherencia al tratamiento y menor tendencia a la hipoglucemia, por lo que estos medicamentos pueden constituir una buena opción para estos casos.

La pioglitazona ha disminuido el riesgo de hipoglucemia moderada y grave al compararla con las sulfonilureas, pero se ha planteado que su uso puede estar asociado a la aparición de cáncer de vejiga e insuficiencia cardíaca^{23,40}; por lo tanto, en los diabéticos con insuficiencia cardíaca se deben evitar los hipoglucemiantes del tipo de las tiazolidinedionas como la rosiglitazona y la pioglitazona, sobre todo en los casos sintomáticos. Los inhibidores de la DPP-4 y los iSGLT2 son los indicados en estos casos^{23,40,41}.

La ranolazina es un inhibidor selectivo de los canales cardíacos de sodio por lo que disminuye las concentraciones intracelulares de sodio y calcio, lo que favorece la relajación cardíaca, la función diastólica y la perfusión miocárdica. A su vez, tiene efectos sobre los islotes pancreáticos y favorece la secreción de insulina, por lo que actualmente parece ser un fármaco prometedor en los pacientes con angina estable y DM2. Algunos estudios han demostrado su eficacia, pero se requieren aún más evidencia para establecer su uso⁴².

Todavía se debate sobre qué grupo de medicamento debe añadirse cuando la metformina es insuficiente. Las sulfonilureas son comúnmente utilizadas como terapia de segunda línea. Otros autores consideran el uso de la insulina y de los inhibidores de la DPP-4. En la actualidad se considera que la adición de insulina a la terapia combinada de metformina con sulfonilureas es la estrategia más costo-efectiva, sin embargo el uso de los inhibidores de la DPP-4 es potencialmente costo-efectivo cuando se necesita obtener un menor rango de glucemia^{23,34-38}.

REHABILITACIÓN CARDIOVASCULAR

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴³, la RCV es “el conjunto de actividades necesarias para asegurar a las personas con ECV una condición física, mental y social óptima que les permita ocupar por sus propios medios un lugar tan normal como le sea posible en la sociedad”.

Es una terapéutica multidisciplinaria que incluye la prevención secundaria, basada fundamentalmente en el control de los FR y la prescripción de EF regular; además, tiene como objetivo rehabilitar al paciente en forma integral, al tener en consideración

el perfil físico, psíquico, social, sexual y vocacional. Otros objetivos son: educar a los enfermos para que mantengan hábitos saludables, la adherencia a los cambios de estilo de vida y al tratamiento farmacológico; reducir la incapacidad, mejorar la calidad de vida, prevenir los eventos cardiovasculares y reducir la mortalidad cardiovascular y total; así como reducir el estrés, la ansiedad y la depresión. Puede ser supervisada o domiciliaria sin supervisión. El equipo lo conforman cardiólogos, enfermeros, especialistas y técnicos en rehabilitación, cultura física y deporte, psicólogos, nutricionistas y trabajadores sociales⁴³⁻⁴⁶.

Con el incremento de la prevalencia de DM2 es importante aplicar, como parte del tratamiento, los cambios en el estilo de vida, la prevención basada en la intervención integral sobre los FR y la utilización del EF para lograr sus efectos favorables; por lo que la RCV se ha convertido en una herramienta indispensable para el control y tratamiento de este tipo de pacientes⁴⁶⁻⁴⁹.

El EF disminuye el riesgo cardiovascular, la mortalidad y la discapacidad prematura, e incrementa la calidad de vida en los diabéticos tipo 2⁴⁷. El ejercicio aeróbico de moderada a alta intensidad se ha asociado de forma significativa a una reducción de la mortalidad; además, controla los valores de glucemia, HbA1c, tensión arterial y mejora la resistencia a la insulina⁵⁰⁻⁵².

El EF regular aeróbico mejora el metabolismo glucolípido y la respuesta inflamatoria, por lo que disminuye las complicaciones asociadas a la enfermedad, tiene efectos favorables sobre la obesidad (disminuye el peso corporal) y el síndrome metabólico, disminuye los niveles de factores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina (IL)-6, la proteína C reactiva y la leptina, e incrementa los niveles de factores antiinflamatorios como la IL-4, la IL-10 y la adiponectina⁵³.

El EF también mejora la función endotelial al incrementar la secreción de óxido nítrico, tiene efecto antioxidante y antiestrés, e incrementa la transcripción y expresión del transportador tipo 4 (GLUT-4), a través del cual aumenta el transporte de glucosa mediado por la insulina; efecto que persiste de 3 a 24 horas después de culminado el EF, como mismo dura de 72 horas o más el aumento de la sensibilidad a la insulina. Por eso se ha reconocido que el EF regular mejora la utilización de glucosa por la célula y la sensibilidad del organismo a la insulina; además, disminuye la concentración sérica de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de baja desi-

dad (LDLc), e incrementa los valores de HDLc^{48,54}.

La DM2 es un FR independiente para la disminución de la fuerza muscular y la capacidad funcional que decrecen de forma progresiva con la enfermedad. El EF de resistencia en estos pacientes mejora la masa y la fuerza muscular, la capacidad funcional, la composición corporal, la densidad mineral ósea, la sensibilidad a la insulina, los valores de tensión arterial, de lípidos sanguíneos, la salud mental del paciente y disminuye los FR cardiovascular^{55,56}.

Los ejercicios de flexibilidad son particularmente útiles para los adultos mayores con DM2, especialmente en ancianos con riesgo de caídas. Se conoce que el yoga mejora el control de la glucemia, los niveles de lípidos y la composición corporal, y que el entrenamiento con taichí puede mejorar el equilibrio, la marcha, los síntomas neuropáticos, el control de la glucemia y algunos parámetros relacionados con la calidad de vida^{57,58}.

El EF se realiza con mayor dificultad en los individuos con DM2 que en los obesos y sedentarios no diabéticos. Se plantea que las mujeres diabéticas posmenopáusicas realizan mayor esfuerzo a la hora de practicar EF y que la percepción subjetiva de su intensidad —aunque sea baja—, de acuerdo a la escala de Borg, es significativamente mayor que en las no diabéticas^{59,60}. Huebschmann *et al.*⁵⁶ demostraron que el consumo máximo de oxígeno fue menor en las diabéticas al compararlas con el grupo control, y que las diferencias estadísticas entre las concentraciones de lactato en sangre durante el entrenamiento de baja a moderada intensidad, en las mujeres posmenopáusicas con DM2, fueron significativas menores que en las no diabéticas. Resultados que evidencian la necesidad de realizar EF de forma sistemática en los pacientes con DM2 y especialmente en las mujeres posmenopáusicas.

La percepción subjetiva del EF se encuentra relacionada con la respuesta afectiva al ejercicio y con la actividad física usual del paciente. Estos factores pueden ser un importante predictor de la adaptación y adherencia al EF^{51,61,62}. A pesar que se conocen los efectos beneficiosos de la RCV para los pacientes con DM2, sólo 25-30% de ellos se incorporan a estos programas^{45,46,61,62}. Los pacientes con DM2 suelen realizar menor EF que los no diabéticos y la enfermedad por sí misma es la causa más frecuente, incluso limitan su actividad diaria al notar disminuida su capacidad de ejercitarse^{54,55,62}.

Se ha demostrado que los factores predictores de menor frecuencia y duración del EF en los pacientes con DM2 se relacionan con el índice de masa corpo-

ral, la percepción subjetiva de la intensidad del EF y con características demográficas individuales como edad y sexo, estado civil, nivel educacional, profesión y tipo de empleo, que pueden medirse por el índice de comorbilidad de Charlson; razón por la que estos factores deben tenerse en cuenta al prescribir el EF en este tipo de pacientes^{2,17,62,63}.

Existen otros parámetros a valorar al momento de iniciar la RCV en los que padecen DM2 (**Recuadro**)^{45-47,64}. Una importante pregunta suele ser: ¿cuál es la óptima dosis terapéutica de EF en los pacientes con DM2, según tipo, intensidad del ejercicio, frecuencia y ritmo de las sesiones? Actualmente se recomienda que deben realizar ejercicio aeróbico (caminar, trotar, nadar, ciclismo), sumado al ejercicio de resistencia, como mínimo de tres a cinco veces por semana. La intensidad y volumen del EF más adecuado aún no quedan claras^{45,46,65,66}.

El EF en pacientes con DM2 debe respetar los principios del entrenamiento: intensidad, frecuencia, duración, ritmo, individualización y tipo de ejercicio. Existen diferentes modalidades de entrenamiento físico que se han utilizado en los diversos estudios que incluyen pacientes con DM2, por lo que aún no existe un consenso sobre qué tipo preciso de ejercicio, dosis, duración e intensidad deben utilizarse en estos pacientes, lo que sí está claro es que las estrategias de EF deben ser adaptadas de forma individual, basadas en las comorbilidades y las contraindicaciones para cada caso, entre otros aspectos (**Recuadro**)^{45,46,64-67}.

La frecuencia mínima para realizar EF debe ser de tres veces en semana con una duración inicial de 20 minutos de las sesiones hasta alcanzar 45 a 60 minutos. Antes de iniciar el entrenamiento es necesario indicarle al paciente una ergometría convencional o con gases espirados (ergoespirometría), pruebas que aportarán las variables necesarias para calcular la intensidad del EF que debe realizar el enfermo: FC de entrenamiento, capacidad funcional, comportamiento de la tensión arterial, doble producto, índice de competencia cronotrópica, tasa de recuperación cardíaca y presencia de arritmias asociadas al EF^{45,46}.

En los diabéticos tipo 2 sin ECV establecida el protocolo de Bruce descarta la presencia de obstrucción coronaria significativa e isquemia miocárdica asintomática o no; mientras que en los pacientes con DM2 y ECV conocida, la prueba submáxima o limitada por síntomas determina el pronóstico de la enfermedad y estratifica al paciente según el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares, aspecto importante para indicar el entrenamiento físico. La ergoespirometría es especialmente útil para determinar la capacidad funcional aeróbica, consumo máximo de oxígeno y umbral aeróbico, variables ideales para determinar con exactitud la

Recuadro. Otros aspectos a tener en cuenta para iniciar la rehabilitación cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2^{45-47,64}.

Hábito de fumar
Medicamentos hipoglucemiantes
Tipo y dosis de insulina
Antecedentes de hipoglucemia: frecuencia, circunstancias asociadas que contribuyan a su aparición, síntomas y tratamiento
Valores de glucemia en ayunas, HbA1c, lípidos, tensión arterial
Educación relacionada con el cuidado de los pies: aconsejar al paciente sobre su correcta higiene y la importancia de utilizar calzado cómodo para evitar la aparición de lesiones
Identificar y corregir las barreras individuales que les impiden adherirse adecuadamente a estos programas supervisados
Comorbilidades extracardíacas
- Complicaciones diabéticas: retinopatía, neuropatía, nefropatía
- Enfermedad vascular periférica
- Antecedentes de ictus
- Enfermedades músculo-esqueléticas
- Otras enfermedades crónicas concomitantes
Factores relacionados con la enfermedad cardiovascular, si existiera
- Clase funcional
- Presencia de angina o signos de insuficiencia cardíaca
- Existencia de arritmias ventriculares
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Factores relacionados con la enfermedad coronaria, si existiera
- Antecedentes de infarto miocárdico
- Número de arterias coronarias afectadas
- Gravedad de las lesiones
- Antecedentes y tipo de revascularización miocárdica (percutánea o quirúrgica)
- Evidencia de isquemia en pruebas no invasivas
- ¿Tratamiento farmacológico óptimo?

intensidad del EF, principalmente en los diabéticos con FEVI disminuida^{45,46}.

Dicha intensidad se puede determinar de manera directa, con las variables obtenidas en la ergoespirometría; o indirecta, a partir de la ergometría convencional, mediante la fórmula de Karvonen^{45,46}:

FC de entrenamiento = [(FC máxima - FC basal) × % de intensidad de EF prevista] + FC basal.

También se calcula a través de la percepción subjetiva de esfuerzo, para lo cual existen diversas escalas, y la más utilizada es la de Borg^{45,46,68,69}. Se puede utilizar la FC o la carga de EF en el momento de alcanzar entre 50-80% del consumo máximo de oxígeno —40% en caso de pacientes muy desentrenados— o la FC en el momento de alcanzar umbral anaeróbico. Esta última variable es menos influenciada por la variabilidad individual del esfuerzo máximo realizado, que depende de la capacidad de tolerancia al esfuerzo del enfermo y de la motivación por parte del facultativo^{45,46,69}.

La FC de entrenamiento se debe calcular con el empleo de un porcentaje de intensidad del EF entre 60-85% de la FC máxima alcanzada en la prueba ergométrica, o entre 40-80% de la FC de reserva en pacientes muy desentrenados.

Si la prueba de esfuerzo es positiva, es decir, si aparecen cambios eléctricos que sugieran isquemia, la FC de entrenamiento será del 75-85% de la FC al momento de iniciarse la positividad (clínica o eléctrica): aproximadamente 10 latidos menos que la FC en el momento de la angina o el descenso del ST. En caso de desfibriladores implantados, la FC máxima no debe sobrepasar la de activación del dispositivo, por lo se establecerá a 10-20 latidos por debajo^{45,46}. Si se utiliza la percepción subjetiva del paciente al esfuerzo físico, es necesario que los pacientes alcancen percepciones entre 12 y 16, según la escala de Borg⁶⁸.

En general se recomienda que los diabéticos tipo 2 deben realizar EF aeróbico de moderada a alta intensidad de tres a cinco días en la semana, preferiblemente combinados con ejercicio de resistencia que se debe incrementar progresivamente. El ejercicio aeróbico de moderada intensidad por un mínimo de 30 minutos cinco veces en semana (150 minutos/semana) ha demostrado ser eficaz en la disminución del deterioro que tiende a producir la DM2 sobre la función cognitiva y la tendencia a la depresión y la demencia en estos pacientes. La excusa para no hacerlo, generalmente es la falta de tiempo,

por lo que se ha incrementado la práctica de ejercicios de tipo tiempo-eficiente como el ejercicio interválico de alta intensidad^{45,46,66,70}. Para ello se recomienda que el paciente realice EF seguido de una pausa de recuperación que generalmente es pasiva y corta (de dos a tres minutos de duración) y luego continúa con el EF, de forma tal que desarrolle la sesión a intervalos^{45,46,70}.

El entrenamiento físico de alta intensidad mantenido puede ocasionar hipoglucemia y muerte en los diabéticos; sin embargo, el entrenamiento interválico de alta intensidad —que incluye la realización de EF a un consumo de oxígeno del miocardio (MVO₂) ≥90% entre 15 segundos y cuatro minutos, seguido por un período de recuperación a un MVO₂ de 40-50% de igual duración que el intervalo de trabajo— mejora el funcionamiento de los marcadores enzimáticos asociados a la glucólisis, la función mitocondrial, el metabolismo aeróbico y la betaoxidación^{66,70}. Además, mejora la capacidad oxidativa del músculo esquelético, la sensibilidad a la insulina y los valores de glucemia. Los beneficios del ejercicio interválico han sido demostrados con la mejoría de parámetros metabólicos como la HbA1c, la composición corporal, la presión sanguínea y la condición física. Estos cambios se inician a nivel mitocondrial con el aumento de la densidad mitocondrial y los transportadores de glucosa GLUT-4. También reduce los niveles de grasa corporal por sus mecanismos de acción adrenérgica durante y posterior al EF, mejora la capacidad funcional y los parámetros relacionados con la calidad de vida del paciente^{66,70}.

El ejercicio aeróbico interválico de alta intensidad conlleva a la mejoría de la neuropatía autonómica cardiovascular de los diabéticos, enfermedad que incrementa 3,4 veces la mortalidad en estos pacientes. La reducción de la variabilidad de la FC es, con frecuencia, el síntoma inicial de esta neuropatía, que suele asociarse a disminución de la actividad de los barorreceptores. El EF ha demostrado ser un medio efectivo en la mejoría de la variabilidad de la FC y de la sensibilidad de los barorreceptores. Esta modalidad de EF incrementa la concentración de los mediadores antiinflamatorios y antioxidantes endógenos, lo que mejora el control autonómico en el sistema cardiovascular^{51,52}.

Algunos autores^{47,50-52} han planteado que el ejercicio interválico de alta intensidad es más efectivo que el EF de moderada intensidad en reducir los FR cardiovascular y el remodelado del ventrículo izquierdo después de un IAM con signos de insuficiencia cardíaca en los pacientes diabéticos, su in-

tensidad es un factor importante que influye sobre los cambios de la función cardíaca en las etapas tempranas o iniciales de la DM2. Otros, por su parte, han recomendado el ejercicio aeróbico de baja intensidad pero de larga duración: de 45 a 60 minutos la sesión de entrenamiento con un mínimo de cinco veces por semana^{45,46}.

Se conoce que los diabéticos tipo 2 están más expuestos que la población general a la aparición de daños y eventos agudos adversos durante la realización de EF, por lo que su prescripción en esta población debe incluir recomendaciones para la prevención y control de situaciones como el pie diabético, la retinopatía, nefropatía, hipo o hiperglucemia, deshidratación y las interacciones entre el tratamiento farmacológico y el EF^{10,45,46}.

La prescripción de sesiones de EF en los pacientes con DM2 es eficaz cuando se indica por profesionales calificados como los cardiólogos rehabilitadores y se supervisa en el gimnasio de RCV por las licenciadas capacitadas. Es necesaria la realización de la consulta inicial de RCV para estratificar y clasificar al paciente según el riesgo coronario, sobre todo en los diabéticos tipo 2 con ECV establecida, esta consulta incluye la evaluación clínica antes de indicar el EF, una adecuada anamnesis y examen físico, así como la indicación e interpretación de un electrocardiograma basal de 12 derivaciones.

Se debe considerar la indicación individualizada de otros complementarios útiles: ecocardiograma transtorácico, ergometría diagnóstica o valorativa, prueba de la marcha de seis minutos, análisis de laboratorio para conocer valores de glucemia, HbA1c, lípidos, enzimas hepáticas, función renal y hemoglobina. Además esta consulta evalúa los perfiles psicológico, sexual y social del paciente, el tipo de trabajo, y permite detectar y controlar los FR coronario^{44,46}.

Los componentes de las sesiones de EF son: etapa inicial de entrar en calor, calistenia o entrenamiento propiamente dicho y la etapa final para volver a la calma. Durante las primeras sesiones la primera y la última etapa suelen ser más prolongadas, duran de 10 a 20 minutos y se integran con ejercicios de estiramiento o flexibilidad e incluso con prácticas de yoga; la sesión de entrenamiento, al inicio, es más corta y dura aproximadamente 15 a 20 minutos. Todos los componentes se van incrementando progresivamente en el tiempo de duración, preferiblemente semanalmente, según la evolución de los pacientes durante las sesiones^{45,46}.

En el entrenamiento se suele utilizar estera, bici-

cleta, remo, escalador, y se indican caminatas, trotes, natación y baile; mientras que se deben evitar deportes donde el paciente no pueda ser supervisado (buceo, alpinismo), así como los ejercicios físicos intensos en los casos de neuropatía autonómica y retinopatía proliferativa; y se debe mantener el mayor tiempo posible de ejercicio en el rango de la FC de entrenamiento⁴⁴⁻⁴⁶. El EF de resistencia se debe comenzar con ejercicios que envuelvan las mayores masas musculares, entre una a cuatro sesiones. Iniciar con la indicación de 8 a 10 repeticiones que sean suficientes para causar fatiga en las últimas tres, con el empleo del 50-69% del índice de contractilidad muscular máxima. Estos se pueden ir incrementando de forma consecutiva y progresiva durante el entrenamiento⁴⁴⁻⁴⁷.

No existe consenso en relación con la frecuencia ni la indicación de monitoreo de glucosa antes, durante o posterior a la sesión de EF; sin embargo, se conoce que es útil el control glucémico durante las primeras sesiones para conocer la respuesta glucémica al ejercicio, sobre todo en los diabéticos que utilizan insulina, y poder individualizar la actividad de cada paciente. En caso de que fuera necesario el control de la glucosa posterior al ejercicio, debe realizarse 15 minutos después. Es importante que los pacientes que usan insulina o hipoglucemiantes orales que pueden generar hipoglucemias, mantengan una glucemia previa al ejercicio mayor de 100 mg/dL⁴⁶.

En pacientes con ECV establecida y alto riesgo coronario se usa la telemetría durante las sesiones de EF. Estas medidas garantizan la seguridad del entrenamiento en los diabéticos^{10,44,45}. En general, las prescripciones del EF en pacientes con DM2 no difieren mucho de las características del EF indicado a la población general. A largo plazo, la duración y la frecuencia de las sesiones de EF parecen mejorar más el control glucémico que la intensidad y el tipo de ejercicio realizado^{44-46,54}.

Es importante el tratamiento de todos los perfiles de la RCV en los pacientes con DM2, para lo cual se cuenta con el apoyo de los psicólogos, nutriólogos y resto del equipo rehabilitador. La disfunción sexual eréctil afecta aproximadamente al 35-45% de los hombres con DM2. Se relaciona fundamentalmente con la edad avanzada, un control glucémico inadecuado, hábito tabáquico, la presencia de dislipidemia, hipertensión arterial y ECV asociada, factores psicológicos del individuo y fármacos prescritos. Existe evidencia sólida de que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafilo y vardenafilo)

lo) son fármacos de elección y muy eficaces para estos casos, fundamentalmente cuando se asocia a psicoterapia. Están contraindicados en los pacientes que toman nitratos para la angina⁴⁴⁻⁴⁶.

CONCLUSIONES

Los fármacos antidiabéticos y el tratamiento no farmacológico, basado en los cambios del estilo de vida y la rehabilitación cardiovascular, constituyen aspectos esenciales en la estrategia terapéutica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La rehabilitación cardiovascular incluye el control y tratamiento de perfiles esenciales como la prevención secundaria, el estado sexual, psicológico y socio-laboral del paciente, que garantizan mejorar su calidad de vida; así como la indicación adecuada de ejercicio físico, según sus principios y tipo de entrenamiento ideal en cada caso. Es una estrategia terapéutica eficaz en el tratamiento de esta enfermedad, con una visión integral y un enfoque multi e interdisciplinario.

BIBLIOGRAFÍA

- Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40(Supl 1):S45. [DOI]
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(10):939.e1-87. [DOI]
- Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(11):1200-8. [DOI]
- Wycherley TP, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Weight loss on a structured hypocaloric diet with or without exercise improves emotional distress and quality of life in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2014;5(1):94-8. [DOI]
- Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. 2014;383(9933):1999-2007. [DOI]
- Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, Sacre JW, Straznicki NE, Cohen ND, et al. Benefits for Type 2 Diabetes of Interrupting Prolonged Sitting With Brief Bouts of Light Walking or Simple Resistance Activities. *Diabetes Care*. 2016;39(6):964-72. [DOI]
- Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2016;40(4):253-71. [DOI]
- Kim DY, Seo BD, Kim DJ. Effect of walking exercise on changes in cardiorespiratory fitness, metabolic syndrome markers, and high-molecular-weight adiponectin in obese middle-aged women. *J Phys Ther Sci*. 2014;26(11):1723-7. [DOI]
- Tokmakidis SP, Touvra AM, Douda HT, Smilios I, Kotsa K, Volaklis KA. Training, detraining, and retraining effects on glycemic control and physical fitness in women with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2014;46(13):974-9. [DOI]
- Mendes R, Sousa N, Almeida A, Subtil P, Guedes-Marques F, Reis VM, et al. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes-a synthesis of international recommendations: narrative review. *Br J Sports Med*. 2016;50(22):1379-81. [DOI]
- Harmer AR, Elkins MR. Amount and frequency of exercise affect glycaemic control more than exercise mode or intensity. *Br J Sports Med*. 2015;49(15):1012-4. [DOI]
- Mangiamarchi P, Caniuqueo A, Ramírez-Campillo R, Cárdenas P, Morales S, Cano-Montoya J, et al. Ejercicio intermitente y consejería nutricional mejoran control glicémico y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Chile*. 2017;145(7):845-53. [DOI]
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VADT 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(1):187-92. [DOI]
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):

- 1575-85. [DOI]
16. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Supl 1):S86-104. [DOI]
 17. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, *et al*. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado 11 Oct 2020];140(11): e596-e646. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000678>
 18. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes*. 2016;40(6):484-6. [DOI]
 19. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, *et al*. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 (Suppl 1):S61-8. [DOI]
 20. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, *et al*. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740-51. [DOI]
 21. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620-9. [DOI]
 22. Drug Safety and Availability. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. *Drug* [Internet]. 2017 [citado 15 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>
 23. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kerman WN, Mathieu C, Mingrone G, *et al*. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12): 2669-701. [DOI]
 24. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, *et al*. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887-97. [DOI]
 25. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, *et al*. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424-34. [DOI]
 26. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2097-9. [DOI]
 27. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1092-4. [DOI]
 28. Novo Nordisk. Semaglutide receives positive 16-0 vote in favour of approval from FDA Advisory Committee [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.reuters.com/article/brief-novo-nordisk-says-semaglutide-rece/brief-novo-nordisk-says-semaglutide-receives-positive-16-0-vote-in-favour-of-approval-from-fda-advisory-committee-idINFWN1MT0TA>
 29. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, *et al*. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-39. [DOI]
 30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al*. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44. [DOI]
 31. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, *et al*. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57. [DOI]
 32. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, *et al*. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2018;39(5):363-70. [DOI]
 33. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. [DOI]
 34. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, *et al*. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26. [DOI]
 35. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, *et al*. Alogliptin after acute

- coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35. [DOI]
36. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, *et al*. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42. [DOI]
 37. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, *et al*. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):8-17. [DOI]
 38. Moura CS, Rosenberg ZB, Abrahamowicz M, Bernatsky S, Behloul H, Pilote L. Treatment Discontinuation and Clinical Events in Type 2 Diabetes Patients Treated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors or NPH Insulin as Third-Line Therapy. *J Diabetes Res* [Internet]. 2018 [citado 20 Oct 2020]; 2018:4817178. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/4817178>
 39. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, *et al*. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):8-17. [DOI]
 40. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180-8. [DOI]
 41. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(10):1189-95. [DOI]
 42. American College of Cardiology. Effect of Ranolazine in Type 2 Diabetes: Evaluation of Its Use Beyond Chronic Stable Angina. [Internet] 2017. [citado 23 Oct 2020] Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/06/01/16/10/effect-of-ranolazine-in-type-2-diabetes>
 43. Brown RA. Rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1964; 270:3-46.
 44. López Jiménez F, Pérez-Terzic C, Zeballos PC, Anchique CV, Burdiat G, González K, *et al*. Consenso de RCV y Prevención Secundaria de las Sociedades Interamericana y Sudamericana de Cardiología. *Rev Urug Cardiol*. 2013;28(2):189-224.
 45. Acevedo M, Kramer V, Bustamante MJ, Yáñez F, Guidi D, Corbalán R, *et al*. Rehabilitación cardiovascular y ejercicio en prevención secundaria. *Rev Med Chile*. 2013;141(10):1307-14. [DOI]
 46. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso Argentino de Rehabilitación Cardiovascular. *Rev Arg Card*. 2019;87(3):1-57.
 47. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57(9):1789-97. [DOI]
 48. Liu Y, Liu SX, Cai Y, Xie KL, Zhang WL, Zheng F. Effects of combined aerobic and resistance training on the glycolipid metabolism and inflammation levels in type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(7):2365-71. [DOI]
 49. Mendham AE, Duffield R, Marino F, Coutts AJ. A 12-week sports-based exercise programme for inactive Indigenous Australian men improved clinical risk factors associated with type 2 diabetes mellitus. *J Sci Med Sport*. 2015;18(4):438-43. [DOI]
 50. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, *et al*. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(6):1554-60. [DOI]
 51. Alvarez C, Ramirez-Campillo R, Martinez-Salazar C, Mancilla R, Flores-Opazo M, Cano-Montoya J, *et al*. Low-Volume High-Intensity Interval Training as a Therapy for Type 2 Diabetes. *Int J Sports Med*. 2016;37(9):723-9. [DOI]
 52. Mancilla R, Torres P, Álvarez C, Schifferli I, Sapunar J, Díaz E. High intensity interval training improves glycemic control and aerobic capacity in glucose intolerant patients. *Rev Med Chil*. 2014; 142(1):34-9. [DOI]
 53. Golbidi S, Badran M, Laher I. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients. *Exp Diabetes Res* [Internet]. 2012 [citado 28 Oct 2020];2012:941868. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/941868>
 54. Verma S, Moiz JA, Anwer S, Alghadir AH, Hussain ME. A dose-response study of aerobic training for oxygen uptake, oxidative stress and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2018 [citado 28 Oct 2020];19(1): 289. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2671-y>
 55. Nishitani M, Shimada K, Sunayama S, Masaki Y, Kume A, Fukao K, *et al*. Impact of diabetes on

- muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol*. 2011;58(2):173-80. [DOI]
56. Huebschmann AG, Kohrt WM, Herlache L, Wolfe P, Daugherty S, Reusch JE, *et al*. Type 2 diabetes exaggerates exercise effort and impairs exercise performance in older women. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2015 [citado 29 Oct 2020]; 3(1):e000124. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000124>
57. Innes KE, Selfe TK. Yoga for Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Controlled Trials. *J Diabetes Res* [Internet]. 2016 [citado 29 Oct 2020];2016:6979370. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2016/6979370>
58. Ahn S, Song R. Effects of Tai Chi Exercise on glucose control, neuropathy scores, balance, and quality of life in patients with type 2 diabetes and neuropathy. *J Altern Complement Med*. 2012; 18(12):1172-8. [DOI]
59. Jiménez-Navarro MF, Lopez-Jimenez F, Pérez-Belmonte LM, Lennon RJ, Diaz-Meleán C, Rodríguez-Escudero JP, *et al*. Benefits of Cardiac Rehabilitation on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 [citado 1 Nov 2020];6(10):e006404. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/jaha.117.006404>
60. Choe Y, Han JY, Choi IS, Park HK. Improvement of exercise capacity in patients with type 2 diabetes mellitus during cardiac rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54(6):981-3. [DOI]
61. Toste S, Viamonte S, Barreira A, Fernandes P, Lopes Gomes J, Torres S. Cardiac rehabilitation in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary disease: a comparative study. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(10):599-608. [DOI]
62. St Clair M, Mehta H, Sacrinty M, Johnson D, Robinson K. Effects of cardiac rehabilitation in diabetic patients: both cardiac and noncardiac factors determine improvement in exercise capacity. *Clin Cardiol*. 2014;37(4):233-8. [DOI]
63. Aguiar EJ, Morgan PJ, Collins CE, Plotnikoff RC, Callister R. Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2014 [citado 2 Nov 2020];11:2. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1479-5868-11-2>
64. Gómez-González A, Calderín GM, Pleguezuelos Cobos E, Expósito Tirado JA, Heredia Torres A, Montiel Trujillo, *et al*. Recomendaciones sobre rehabilitación cardíaca en la cardiopatía isquémica de la Sociedad de Rehabilitación Cardio-Respiratoria (SOECAR). *Rehabilitación (Madr)*. 2015; 49(2):102-24. [DOI]
65. Lopez-Jimenez F, Kramer VC, Masters B, Stuart PM, Mullooly C, Hinshaw L, *et al*. Recommendations for managing patients with diabetes mellitus in cardiopulmonary rehabilitation: an American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation statement. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(2):101-12. [DOI]
66. Jaureguizar KV, Vicente-Campos D, Bautista LR, de la Peña CH, Gómez MJ, Rueda MJ, *et al*. Effect of High-Intensity Interval Versus Continuous Exercise Training on Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(2):96-105. [DOI]
67. Terada T, Boulé NG, Forhan M, Prado CM, Kenny GP, Prud'homme D, *et al*. Cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes with high fat and low muscle mass: At baseline and in response to exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(5):881-91. [DOI]
68. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
69. Lopez-Jimenez F, Kramer VC, Masters B, Stuart PM, Mullooly C, Hinshaw L, *et al*. Recommendations for managing patients with diabetes mellitus in cardiopulmonary rehabilitation: an American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation statement. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(2):101-12. [DOI]
70. Hollekim-Strand SM, Bjørgaas MR, Albrektsen G, Tjønnå AE, Wisløff U, Ingul CB. High-intensity interval exercise effectively improves cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1758-60. [DOI]