

Contínium en la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético

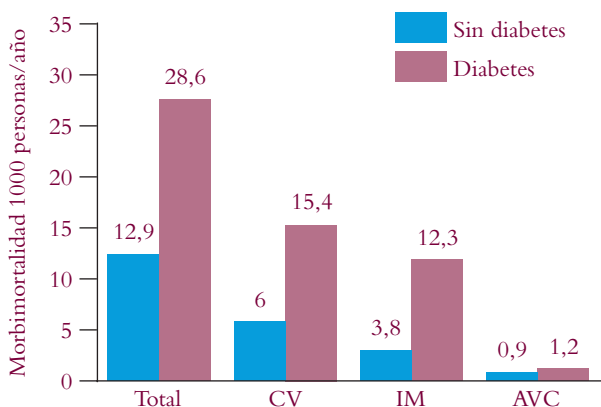
José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza. RedGDPS Aragón

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye un aspecto clave en el manejo y tratamiento de la diabetes. Como sabemos, su presencia potencia el efecto de los otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y multiplica de 2 a 4 veces el riesgo de eventos cardiovasculares (figura 1), dependiendo de la localización de estos y también del sexo de los pacientes (relativamente, su influencia es más importante en las mujeres¹).

Superado el falso concepto de equivalencia de la diabetes a la presencia de ECV tras el metaanálisis de Bulughapitiya² y, en España, el trabajo de Cano et al.³, no podemos infravalorar su importancia, por lo que pretendemos desarrollar este trabajo siguiendo el modelo del contínium de la ECV. Este concepto fue desarrollado por Dzau en el año 1991 y ha sido adaptado a diferentes situaciones, en este caso, la diabetes.

Figura 1. Influencia de la diabetes en la morbimortalidad cardiovascular asociada a otros factores de riesgo cardiovascular



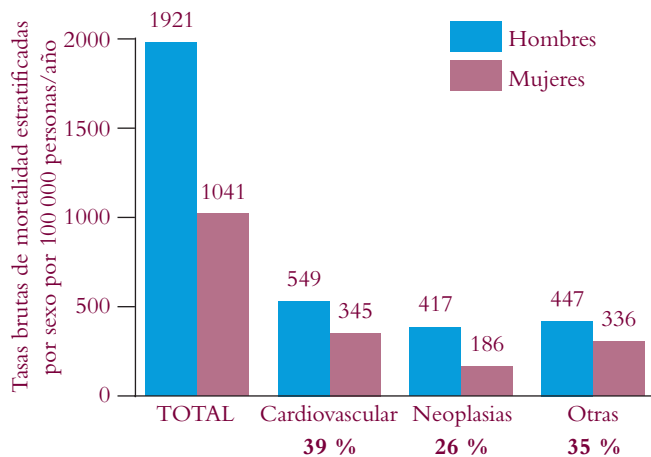
AVC: accidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio.

Tomada de la referencia 1.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES EN EL SIGLO XXI

Afortunadamente, gracias a los esfuerzos de diagnóstico más precoz y manejo más estricto de la glucemia y otros FRCV, a los avances en técnicas cardiológicas de diagnóstico de imagen y de intervencionismo, y a la mejora en el conocimiento de la enfermedad por parte de profesionales y pacientes, ahora podemos afirmar que el porcentaje siempre comentado de que la ECV supone el 80 % de las muertes en diabetes se ha convertido, según distintas series, en aproximadamente un 50 % (figura 2). Sigue siendo una cifra muy importante, por lo que debemos centrar nuestros esfuerzos en rebajarla. Ha disminuido la mortalidad global por diabetes y la específica por causas cardiovasculares⁴⁻⁶.

Figura 2. Causas de mortalidad



Tomada de la referencia 3.

Pero también debemos considerar que los pacientes diabéticos tienen, globalmente, unas expectativas de vida similares a la población no diabética. Se encuentra una diferencia muy notable en contra de la población diabética cuando se considera la población de mediana edad, con la importante repercusión en años de vida perdidos⁷.

Por último, hay que intentar compatibilizar los conceptos. La prevalencia de la diabetes y sus complicaciones, incluidos ingresos hospitalarios o necesidades de revascularización, es cada vez mayor. Ello es debido, sobre todo, a la menor mortalidad, ya que el aumento de la incidencia es más discreto, pero la morbimortalidad intrínseca de la diabetes ha descendido⁸.

El concepto de continuo cardiovascular fue introducido por Dzau en 1991. Nos habla de la progresión hasta la ECV desde la presencia de los factores de riesgo. Con el paso de los años se ha ido modificando (figuras 3 y 4), sobre todo a raíz de los conocimientos de la importancia del eje renina-angiotensina-aldosterona. Se habla de continuo cardiorrenal y de la aparición de los grandes estudios cardiovasculares desde mediados de los noventa, cuando se confirmaban los beneficios del tratamiento de los FRCV y del uso de ciertos fármacos vasoactivos en fases más avanzadas del proceso.

Se va a utilizar este concepto para tratar los aspectos fundamentales de la ECV y la diabetes, haciendo hincapié en los conocimientos recientes y en los aspectos de interrelación, no siempre satisfactoria, de los médicos de Atención Primaria y la Cardiología, en los distintos momentos evolutivos de la enfermedad en el paciente.

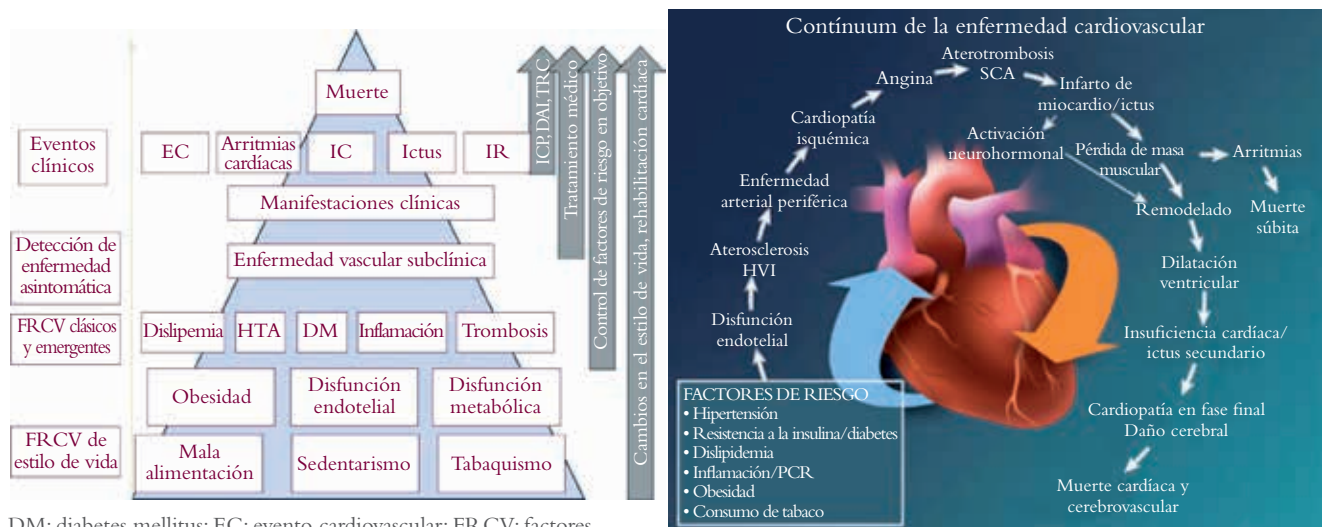
Así, se podría considerar al paciente diabético en una situación de diagnóstico reciente, con su enfermedad más evolucionada, en ambos casos con la constelación acompañante de otros FRCV, con la sospecha de una ECV silente, tras un evento cardiovascular reciente que algunas veces precede al diagnóstico de la diabetes o con la evolución de este hasta fases terminales de una patología cardiovascular.

LA FASE INICIAL

Ya en el momento del diagnóstico de diabetes, el paciente presenta, de una manera prácticamente constante, una constelación de FRCV (dislipemia, hipertensión arterial [HTA] y tabaquismo) y unos hábitos poco saludables (dieta inadecuada, sedentarismo) que, sin duda, han precipitado la aparición de la enfermedad. Desde la introducción de los nuevos objetivos para su diagnóstico, nada que ver con la época del UKPDS, la presencia de complicaciones micro o macrovasculares ha disminuido notablemente, pero su constatación no supone en absoluto una rareza, sobre todo de estas últimas.

Por causas «multifactoriales», el control de los FRCV no es óptimo, muchas veces ni siquiera adecuado⁹, en todos los países y en distintos ámbitos sanitarios. Incluso, en ocasiones algunos fármacos, como las estatinas, se utilizan más en prevención primaria que en secundaria; todo un contrasentido. Pero es que la relación entre presencia de FRCV y los eventos objetivados dista de ser lineal o simple¹⁰, y se encuentran trabajos que plantean varios interrogantes. Quizás el más destacado sea el ADDITION, en el que el control estricto de los FRCV desde el inicio de la

Figuras 3 y 4. Distintos enfoques del modelo de Dzau



DM: diabetes mellitus; EC: evento cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IC insuficiencia cardíaca; IR: insuficiencia renal.

PCR: proteína C reactiva; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; SCA: síndrome coronario agudo.

diabetes diagnosticada por *screening* frente a la práctica habitual no mostró disminución de los eventos, como se podía esperar¹¹.

Ello puede explicar, por lo menos en parte, que, respecto al manejo de los FRCV, existen dos posturas que, aunque no son específicas de médicos de familia o cardiólogos, son aceptadas en muy distinta proporción en ambos ambientes profesionales.

Existen los defensores de utilizar las guías de práctica clínica (GPC) «al pie de la letra», teniendo menos en cuenta otras circunstancias, como la calidad intrínseca de estas o las peculiaridades del paciente. También están los que son demasiado escépticos y nunca encuentran evidencias suficientes para justificar la primera postura. Sería muy deseable poder profundizar en las razones de unos y otros y así acercar posturas, que aparecen distantes e incluso conflictivas cuando el paciente transita de la Atención Primaria a la especializada, con el consiguiente descrédito de los profesionales, unos y otros. Pero lo más importante es que la incertidumbre que se genera en el paciente le acarrea desconfianza y, probablemente, influya en la mala cumplimentación.

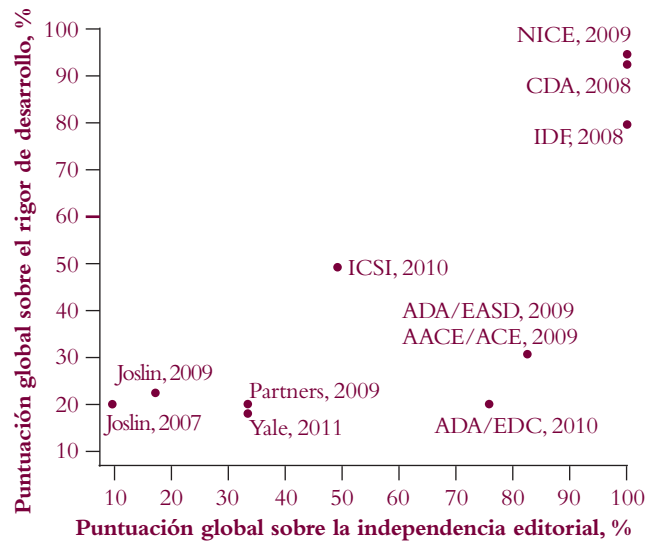
La primera postura es defendida de modo prácticamente unánime por las Sociedades Científicas de las especialidades relacionadas, que no encuentran demasiadas dificultades para trasladar la eficacia (resultados de los estudios clínicos aleatorizados) a la eficiencia (sus resultados en la vida real de los pacientes). Es, sin duda la doctrina que se difunde en congresos y revistas científicas, aunque existen muy pocos (si es que hay alguno) estudios que comparen los resultados de su práctica con los del seguimiento menos riguroso de sus postulados.

Los que comparten otra visión de las cosas tienen más dificultades en defender sus convicciones, pues pocos foros les son permitidos y a menudo se les despacha con el despectivo término de «practicantes de la inercia clínica», sin espacio para el conocimiento compartido y la crítica constructiva. Aprovecho este espacio para hacer mención de diversas referencias bibliográficas que objetivan las dudas que se nos pueden plantear con el seguimiento rígido de las GPC¹²⁻¹⁵ (figura 5).

EL PACIENTE DIABÉTICO CON EVENTO CARDIOVASCULAR

La atención propiamente compartida del paciente diabético suele comenzar cuando este ha sufrido algún evento cardiovascular o cuando hay sospecha por parte del médico de familia de una sintomatología que puede sugerir enfermedad habitualmente subclínica. Esta última situación es, en mi opinión, un tema no bien resuelto por falta de sensibilidad en el manejo de los pacientes diabéticos en la fase que diríamos

Figura 5. Rigor e independencia en el desarrollo de las guías de práctica clínica de diabetes



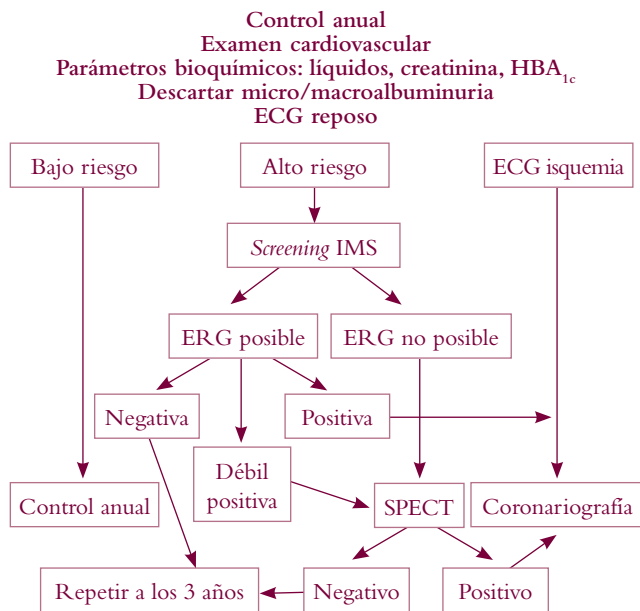
AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ACE: American College of Endocrinology; ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; EDC: College of Diabetes Educators; ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement; IDF: International Diabetes Federation; NICE: National Institute for Clinical Excellence. Tomada de la referencia 14.

«de prevención primaria» y por falta de medios materiales o de personal o motivación cuando son derivados a las consultas especializadas. El paso del paciente asintomático al paciente con evento, sin ninguna duda tributario «de prevención secundaria» en el caso de que este no haya sido fatal, es demasiado brusco, y parece posible hacer algo más de lo que realizamos actualmente en este intervalo de tiempo, que suele ser prolongado.

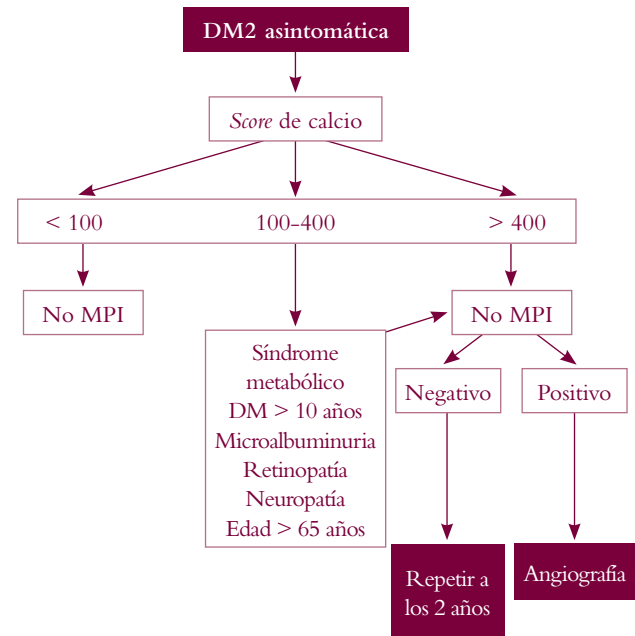
Los criterios de diagnóstico de isquemia silente en el paciente diabético deberían ser consensuados¹⁶ y de obligado cumplimiento. Estos han ido siendo modificados con el paso del tiempo con la aparición de técnicas más precisas en el ámbito especializado o con la práctica más habitual del índice tobillo-brazo en Atención Primaria. Existen distintos protocolos que, con el paso del tiempo, incluyen pruebas más sofisticadas (figuras 6 y 7), que pueden ir desde la conocida prueba de esfuerzo a la detección de calcio coronario en los lugares en los que existan los medios necesarios. Nos parece de gran interés el documento de evaluación de la Agencia Catalana, que valora aspectos de eficacia y efectividad y también costes.

Otra situación no frecuente, pero tampoco esporádica, es la aparición de diabetes en un paciente con ingreso reciente por cardiopatía isquémica. Es bien conocido el aumento de riesgo cardiovascular (RCV) ya en los estadios prediabéticos, con un incremento de riesgo progresivo¹⁷. Esta situación

Figuras 6 y 7. Distintos enfoques evolutivos en el diagnóstico de la isquemia silente.



ECG: electrocardiograma; ERG: ergometría (prueba de esfuerzo); IMS: isquemia miocárdica silente; SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica. Modificadas de la referencia 16.



DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; MPI: monitorización de la perfusión miocárdica.

avala a los que preconizan que la diabetes es una ECV con hiperglucemia. Su manejo no debe diferir de la situación más frecuente en la que la diabetes precede al evento isquémico.

Como decíamos, el paciente tipo que compartimos médicos de familia y cardiólogos es el que ya ha sufrido un evento, probablemente un infarto agudo de miocardio. En este caso, los ambiciosos objetivos de las GPC tienen su indicación indiscutible, pero existen algunos matices que es preciso señalar.

En cuanto al control glucémico, los distintos metaanálisis surgidos en los últimos años han mostrado que un control glucémico estricto no presenta beneficio para la prevención de la enfermedad macrovascular³⁰ y se pueden considerar adecuados valores algo por encima de los de control mas intensivo. Pero ello no debe implicar solo una «dejación de funciones» y, teniendo en cuenta otras características del paciente, como su edad, tiempo de evolución de la diabetes y otras de carácter psicosociológico, se deben tolerar pequeñas variaciones sobre los objetivos mayoritariamente consensuados.

Las ideas fundamentales son utilizar fármacos seguros para el sistema cardiovascular y evitar las hipoglucemias, ya que, sobre todo tras el estudio ACCORD, sabemos de sus efectos deletéreos. Quizás pensamos que los episodios hipoglucémicos se producen casi en exclusiva en los pacientes estrictamente controlados, pero un reciente estudio¹⁸ nos muestra que se

da en el amplio espectro de los pacientes, incluso en los que presentan cifras de control elevado inaceptables.

En cuanto a la necesidad de un control adecuado de la tensión arterial, también se han producido cambios recientes que muchas veces no son tenidos en cuenta a la hora de dar la información a los pacientes. Las evidencias más recientes no avalan la necesidad de conseguir como objetivo 130/90 mmHg, y se acepta que 140/85 mmHg pueden ser las cifras adecuadas. Existe un aspecto a tener muy en cuenta en los pacientes diabéticos que presentan cardiopatía isquémica y que indica el peligro de reducir en exceso la tensión arterial diastólica en estos pacientes¹⁹.

Merece una mención especial la relación entre la diabetes y la HTA. Se sabe que, al menos, 2/3 de los pacientes diabéticos son también hipertensos, y que el desarrollo de ambas entidades clínicas suele ser simultáneo, aunque a veces la HTA puede preceder a la diabetes. Hay varios mecanismos que subyacen en esta asociación. La insulimorresistencia a través de la vía del óxido nítrico, el estímulo simpaticomimético de la hiperinsulinemia, el efecto sobre la capa muscular vascular y la retención de sodio y el efecto sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona podrían explicarlo. La potencia relativa de estos mecanismos y su efecto tanto en el tono muscular vascular como en su estructura pueden diferir según las circunstancias fisiopatológicas y tener distinta

importancia en los diferentes fenotipos de la enfermedad. La obesidad es el principal factor de confusión que comparten habitualmente la diabetes y la HTA. Por otra parte, en edades avanzadas, las diferencias entre las consecuencias de la HTA en pacientes diabéticos y no diabéticos se atenúa.

La presencia de la diabetes implica un aumento del RCV en el paciente diabético. El sexo (varón), la edad y el índice de masa corporal son factores de riesgo independientes para el desarrollo de HTA. También influye la duración de la diabetes, mientras que una buena función renal resulta protectora. Tanto las complicaciones macrovasculares como, especialmente, las microvasculares son más prevalentes entre los pacientes diabéticos que, además, presentan HTA (figura 8).

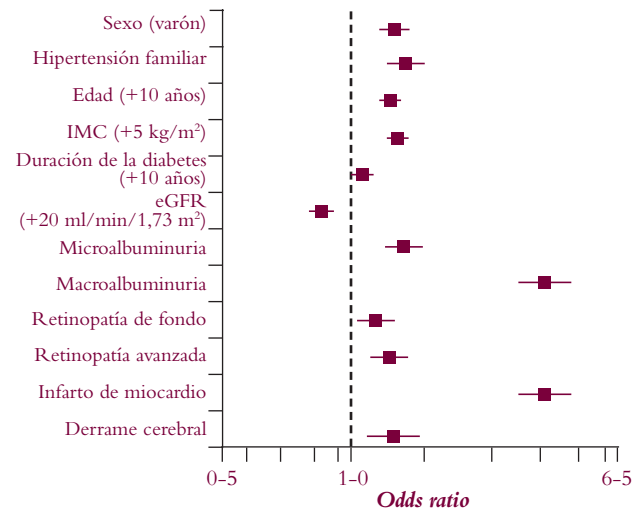
Como se indicaba, el cambio producido en las cifras objetivo de control se debe a que, aunque en estudios observacionales parecía haber un beneficio, al disminuir la tensión arterial hasta 130/80 mmHg, esto no se comprobó cuando se hacían estudios aleatorizados. Por ello, para no tratar a muchos pacientes de una manera innecesaria, para no aumentar gratuitamente el número de visitas y controles (no solo el número de fármacos recomendados) y para evitar posibles interacciones farmacológicas, se recomiendan las nuevas cifras objetivo de 140/85 mmHg, una vez demostrada, además, la existencia del efecto de la llamada curva J.

En cuanto a la selección de los fármacos a utilizar para el tratamiento de la HTA en el paciente diabético, deberemos tener en cuenta su eficacia, su seguridad y, especialmente en esta situación, que tengan un perfil metabólico favorable, esto es, que no eleven la glucemia ni los lípidos.

Esta postura parece la más razonable, a pesar de que en el metaanálisis Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration no hubo diferencias en los resultados entre los fármacos utilizados, dependiendo estos únicamente de la reducción de la tensión arterial obtenida.

Por lo ya comentado en la fisiopatología, la importancia del mecanismo del eje renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes diabéticos hace muy recomendable —indispensable podría decirse— utilizar inhibidores de este (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o los más recientes y mejor tolerados bloqueadores de este (antagonistas de los receptores de la angiotensina II), que evitan, entre otros problemas, la tos que puede aparecer en el tratamiento con los primeros. Seguramente será necesario añadir otros fármacos y, en este caso, los antagonistas del calcio o los diuréticos de tipo tiazídico a dosis bajas parecen ser los de elección. En los casos de tensión arterial inicial elevada, es conveniente empezar ya con una asociación desde el principio del tratamiento^{20,21}.

Figura 8. Características asociadas con la hipertensión arterial en pacientes con diabetes tipo 2



eGFR: filtración glomerular estimada; IMC: índice de masa corporal. Modificada de la referencia 21.

Las cifras objetivo de colesterol para prevención secundaria en diabéticos oscilan según distintas sociedades científicas entre 100 mg/dl y 70 mg/dl, existiendo en los ensayos que las avalan mínimas diferencias en resultados como ingresos hospitalarios o mortalidad cardiovascular, pero no en mortalidad total²².

Sería imperdonable olvidarnos, como es frecuente, de la importancia del tabaco como FRCV y de importancia como principal factor de riesgo atribuible poblacional en nuestro país. El consejo breve ha demostrado cifras de hasta un 10 % de abandono del hábito anualmente y, si este es compartido y reforzado en las consultas de Atención Primaria y especializada, es probable que el éxito sea mayor²³.

En todo este razonamiento no debería verse ningún afán economicista; no es ese mi planteamiento. Pero sí hay que tener en cuenta, y muchos estudios lo avalan, que el coste de los fármacos y el número de tomas al día limitan en gran manera la adherencia al tratamiento, y esta se relaciona, como bien sabemos, con los eventos clínicos y el número de hospitalizaciones.

LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DE LARGA EVOLUCIÓN

Con el paso de los años, que afortunadamente son muchos gracias a los fármacos que se utilizan de forma habitual (estatina, antiagregante, betabloqueante e inhibidor del eje

renina-angiotensina-aldosterona), el paciente precisará de técnicas intervencionistas, cuyos resultados sabemos que son menos satisfactorios en los pacientes diabéticos²⁴. Existe un gran debate a nivel cardiológico sobre el tipo de técnica a utilizar y la vigencia de la postura conservadora utilizando solo fármacos, sin que exista una postura única al respecto y cuyas conclusiones escapan al ámbito de este trabajo.

Hay que recordar la influencia de seguir una dieta adecuada y, sobre todo, del ejercicio, ya que ambos mantienen sus efectos favorables incluso en estos estadios avanzados de la ECV²⁵.

Hasta ahora hemos hablado en exclusiva de factores biológicos, cifras objetivo y tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, pero no querría terminar, dado que es un aspecto que pocas veces se explicita, sin mencionar la importancia de otros factores psicosociales²⁶ en el desarrollo y pronóstico de la cardiopatía isquémica. Probablemente, el médico de familia esté en una mejor posición para valorarlos por el conocimiento más profundo y prolongado del paciente, pero no debería ser óbice para que fuese también investigado por el cardiólogo. Una pregunta de difícil respuesta es qué hacer con un paciente cuyas circunstancias personales son la causa de que su RCV esté aumentado y tenga más dificultades para poder practicar unos hábitos dietéticos y de ejercicio adecuados, e incluso comprar sus medicamentos o acudir a las citas.

Como resumen, hay que señalar que la diabetes aumenta el riesgo de muerte súbita, el riesgo de tener una ECV a lo largo de la vida²⁷ y el riesgo de muerte tras el infarto o tras haber sufrido una intervención coronaria. Es decir, la diabetes es la peor compañía a lo largo de toda la vida de la ECV, por lo que, como señala siempre Jaacko Tuomilehto, la prevención de esta es la mejor prevención de la ECV²⁸.

PUNTOS CLAVE

- La mortalidad cardiovascular de la diabetes ha disminuido, aunque el aumento de la prevalencia de la diabetes distorsione la letalidad cardiovascular de esta, que aparece magnificada.
- La diabetes confiere un mayor riesgo para ECV antes, después y durante el evento. La prevención ideal es evitar la diabetes.
- El manejo compartido del paciente diabético da lugar a situaciones de contradicción de mensajes e incertidumbre y desconfianza por parte del paciente.
- El manejo de las GPC, individualizando los objetivos según las características del paciente y adoptando los nuevos y cambiantes conocimientos, parece la mejor estrategia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
2. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
3. Cano J, Baena-Diez J, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
4. Gregg E, Cheng Y, Saydah S. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 2012;35:1252-7.
5. Campbell P, Newton C, Patel A, Jacobs E, Gapstur S. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care* 2012;35:1835-44.
6. Lind M, Garcia-Rodriguez L, Booth G, Cea-Soriano L, Shah B, Ekeröth G. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia* 20 Jun 2013. doi:10.1007/s00125-013-2949-2. [Epub ahead of print]
7. Taylor K. All-Cause and Cardiovascular Mortality in Middle-Aged People With Type 2 Diabetes Compared With People Without Diabetes in a Large U.K. Primary Care Database. *Diabetes Care* 2013;36:2366-71.
8. Gulliford M, Charlton J. Is relative mortality of type 2 diabetes mellitus decreasing? *Am J Epidemiol* 2009;169:455-61.
9. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9.
10. Regidor E, Franch J, Seguí M, Serrano R, Rodríguez-Artalejo F, Artola S. Traditional risk factors alone could not explain the excess mortality in patients with diabetes: a national cohort study of older Spanish adults. *Diabetes Care* 2012;35:2503-9.
11. Griffin S, Borch-Johnsen K, Davies M, Khunti K, Rutten G, Sandbæk A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with

- type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156-67.
12. Mühlhauser I, Meyer G. Evidence base in guideline generation in diabetes. *Diabetologia* 2013;56:1201-9.
 13. Montori V, Wang Y, Alonso-Coello P, Bhagra S. Systematic evaluation of the quality of randomized controlled trials in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1833-8.
 14. Bennett W, Odelola O, Wilson L, Bolen S, Selvaraj S, Robinson K. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:27-36.
 15. Vigersky R. A review and critical analysis of professional societies' guidelines for pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012;12:246-54.
 16. Puel J, Valensi P, Vanzetto G, Lassmann-Vague V, Monin J, Moulin P. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab* 2004;30:3S3-18.
 17. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
 18. Lipska K, Warton E, Huang E, Moffet H, Inzucchi S, Krumholz H, et al. HbA1c and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: The Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* 2013 Jul 30. [Epub ahead of print]
 19. Zhao W, Katzmarzyk P, Horswell R, Wang Y, Li W, Johnson J, et al. Aggressive Blood Pressure Control Increases Coronary Heart Disease Risk Among Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2013 Jun 11. [Epub ahead of print]
 20. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
 21. Ferrannini E, Cushman W. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380:601-10.
 22. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One* 2013;8:e65174.
 23. Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: Meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol* 2013;167:342-50.
 24. Currie C, Peyrot M, Morgan C, Poole C, Jenkins-Jones S, Rubin R, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1279-84.
 25. Lin C, Li C, Liu C, Lin W, Fuh M, Yang S, et al. Impact of lifestyle-related factors on all-cause and cause-specific mortality in patients with type 2 diabetes: the Taichung Diabetes Study. *Diabetes Care* 2012;35:105-12.
 26. Östgren C, Sundström J, Svennblad B, Lohm L, Nilsson P, Johansson G. Associations of HbA1c and educational level with risk of cardiovascular events in 32,871 drug-treated patients with Type 2 diabetes: a cohort study in primary care. *Diabet Med* 2013;30:e170-7.
 27. Franco O, Steyerberg E, Hu F, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1145-51.
 28. Tuomilehto J. Type 2 Diabetes Is a Preventable Disease. Lifestyle Is the Key. *Journal of Medical Sciences* 2010;3:82-6.