

La glucemia, la enfermedad cardiovascular y su influencia sobre la estimación del riesgo cardiovascular

Juan Martínez Candela

Médico de familia. Centro de Salud Mariano Yago. Yecla (Murcia)

ALTERACIONES DE LA GLUCOSA: MEDIDAS

La glucemia es una variable biológica continua, con varios métodos de medida para describir sus alteraciones que permiten identificar a grupos de individuos diferentes: la concentración de glucosa en sangre en ayunas (un indicador del metabolismo de la glucosa en estado estacionario en el momento de la medición); la concentración de glucosa en sangre después de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) anhidra (un indicador de la respuesta inmediata al estrés glucémico) y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), un indicador de la concentración promedio de glucosa en sangre durante el período de dos-tres meses anteriores.

Los puntos de corte para el diagnóstico de las distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa se basan en su relación con la aparición de enfermedad microvascular, retinopatía principalmente, y han ido cambiando en el transcurso de los años.

Las diferentes categorías de riesgo de DM se corresponden con personas de diversas características fenotípicas, con diferente riesgo cardiovascular entre ellas, pero mayor, en cualquier caso, que las personas normoglucémicas, aunque no existe una «cifra mágica» por debajo de la cual podamos decir que la glucemia no influya en la enfermedad cardiovascular (ECV).

Glucemia plasmática en ayunas y enfermedad cardiovascular

Diversos estudios epidemiológicos muestran una relación continua entre las diversas medidas de glucemia y el riesgo de ECV. Respecto a la glucosa en ayunas, cifras más altas en rango no diabético y su relación con el riesgo de ECV han sido un tema de incertidumbre, con informes variables en cuanto a su asociación, lineal, según puntos de corte o sin asociación. La relación se valoró en el West of

Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)², uno de los estudios más potentes para evaluar la cuestión; durante los 15 años de seguimiento se observaron 2381 eventos cardiovasculares y 1244 muertes. Los resultados no mostraron una asociación significativa entre cifras de glucosa plasmática en ayunas más altas frente a cifras normales y la incidencia de eventos cardiovasculares o mortalidad total.

La relación también fue investigada por el Emerging Risk Factors Collaboration Group³, en un análisis que aúna datos individuales de varias cohortes. Este estudio incluyó a 698 782 participantes con 52 765 eventos vasculares incidentes y un promedio de 11 años de seguimiento. Los resultados mostraron que la glucemia en ayunas está asociada, en el rango no diabético, solo modestamente y de forma no lineal con el riesgo de ECV (*odds ratio* [OR] = 1,17; intervalo de confianza [IC] del 95 % = 1,08-1,26 para una glucemia en ayunas de 110 a 126 mg/dl frente a 70 a 100 mg/dl) si lo comparamos con aproximadamente un riesgo dos veces superior de ECV en pacientes diabéticos. Yeboah J et al. obtuvieron unos resultados similares, pero sin significación estadística (OR = 1,16; IC del 95 % = 0,88-1,52), para una alteración de la glucosa en ayunas de 100-125 mg/dl frente a normoglucemia < 100 mg/dl. Estudios en poblaciones europeas (DECODE) y asiática (DECODA)⁴ también han demostrado que la glucemia en ayunas, por sí sola, no predice la mortalidad cardiovascular. Por su parte, el estudio AusDiab describe una fuerte asociación entre el metabolismo anormal de la glucosa y la mortalidad total y cardiovascular, ya que el 65 % de las muertes de origen vascular se asociaba a DM, glucosa basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa (TAG); mientras que la DM conocida (OR = 2,6; IC del 95 % = 1,04-4,07) y la glucemia basal alterada (OR = 2,5; IC del 95 % = 1,2-5,1) eran predictores independientes de mortalidad por ECV tras ajustar por edad, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la TAG no lo era (OR = 1,2; IC del 95 % = 0,7-2,2). En definitiva, no se puede establecer una clara relación entre la glucemia plasmática en ayunas y la predicción del riesgo cardiovascular en personas no diabéticas.

Tolerancia alterada a la glucosa y enfermedad cardiovascular

Numerosos estudios, tratando de responder a una cuestión muy debatida en los últimos años, han evaluado la asociación de la TAG con la ECV en personas no diabéticas, y han puesto de manifiesto un aumento del riesgo cardiovascular. Esta alteración se ha comportado como mejor factor pronóstico del riesgo cardiovascular que la alteración de la glucemia basal. El metaanálisis de Coutinho et al., que incluía a 95 783 sujetos seguidos durante 12,4 años de promedio, evidenció una relación exponencial entre la incidencia de eventos cardiovasculares y la glucosa a las 2 horas tras SOG (G2h). Levitan et al., en su metaanálisis⁵, informan de una asociación lineal que se corresponde con los resultados anteriores. El estudio DECODE también estableció una fuerte relación entre la TAG y la ECV. Datos procedentes del segundo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) relacionan la TAG con un aumento del 40 % en la mortalidad cardiovascular.

Estudios más recientes (como el estudio Reykjavik⁶, que acompaña un metaanálisis de otros estudios prospectivos) han encontrado una modesta asociación de la glucemia plasmática en ayunas (OR = 1,06; IC del 95 % = 1,00-1,12) y tras SOG (OR = 1,05; IC del 95 % = 1,03-1,07) con la enfermedad coronaria, para un aumento de 18 mg/dl en ambos casos. Una asociación algo más firme se encontró para la HbA_{1c} (OR = 1,20; IC del 95 % = 1,10-1,31) para un aumento de un 1 %. En un adicional análisis del DECODE⁷, los investigadores compararon a individuos con G2h en rango de normalidad: el primer grupo lo formaban hombres y mujeres con G2h medias de 78 y 81 mg/dl, respectivamente, frente a un segundo grupo con G2h medias de 112 y 113 mg/dl, respectivamente. Este segundo grupo se asociaba con mayor riesgo de mortalidad por ECV, pero no para el resto de mortalidad, lo que pone de manifiesto el grado de asociación de la ECV con la G2h incluso en rango de normalidad.

La relación entre las alteraciones de la glucosa, fundamentalmente la intolerancia a la glucosa (TAG) y los síndromes coronarios agudos (infarto agudo de miocardio [IAM] y angina inestable) también ha despertado el interés durante décadas. En el estudio Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction (GAMI), se valoró esta relación en 181 pacientes con IAM y sin previas alteraciones en la glucosa conocidas, mediante la realización de una SOG antes del alta hospitalaria (cinco días posteriores al inicio de los síntomas). Solo el 33 % de los pacientes tenía una tolerancia normal a la glucosa, mientras que el 31 y el 35 % tenían una DM tipo 2 (DM2) no conocida o TAG, respectivamente; resultados posteriormente confirmados en los Euro Heart and China Heart Surveys⁸. El primero de ellos reclutó a 4961 pacientes con enfermedad coronaria, el 31 % con DM2 conocida y el 12, 25 y 3 % con DM2 no conocida, into-

lerancia a la glucosa y glucemia basal alterada, respectivamente, tras SOG. Solo el el 29 % presentaba una tolerancia normal a la glucosa. Estos estudios confirman la existencia de una importante relación entre la tolerancia anormal a la glucosa (DM2 no conocida e intolerancia a la glucosa) y la ECV. El Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart⁹ también demostró que una proporción sustancial de pacientes con DM2 y TAG no se hubiera detectado sin una SOG y se habría producido una pérdida de una correcta clasificación del estado glucometabólico de los pacientes de hasta un 44 % (el 18 % sobrediagnosticado y el 26 % infradiagnosticado). La importancia de conocer su estado glucometabólico se debe al hecho de que los pacientes con tolerancia normal a la glucosa obtienen mejores resultados durante el seguimiento que aquellos con metabolismo anormal de la glucosa¹⁰. La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes recogían en su guía de 2007 la recomendación de realizar una SOG a todos los pacientes con ECV, para determinar su estado glucometabólico, recomendación que no se mantiene prioritariamente en su nuevo documento de 2013, basándose en los nuevos criterios diagnósticos de DM promulgados por la American Diabetes Association¹ vigentes en la actualidad.

Hemoglobina glucosilada

Varios estudios han demostrado que el aumento de la HbA_{1c} está asociado con el incremento del riesgo cardiovascular: el EPIC-Norfolk¹¹ fue uno de los primeros en objetivar esta asociación. Los valores de HbA_{1c} se relacionaron de una manera continua con todas las causas de mortalidad, mortalidad cardiovascular y por cardiopatía isquémica con tasas más bajas para concentraciones de HbA_{1c} < 5 %. Un aumento del 1 % en su concentración se asociaba con un incremento del 28 % en el riesgo de muerte independientemente de los factores de riesgo clásicos y el 82 % de las muertes ocurría en varones con concentraciones entre el 5 y el 6,9 %.

Matsushita et al. evaluaron la concentración de HbA_{1c} en más de 11 057 participantes del estudio Atherosclerosis Risk in Communities seguidos durante 14,1 años; después de ajustar por covariables, el riesgo de insuficiencia cardíaca incidente se incrementó en el grupo con concentraciones de HbA_{1c} del 5,5 al 6,0 % (OR = 1,16; IC del 95 % = 0,98-1,37), pero el aumento fue mayor con valores de HbA_{1c} del 6,0 al 6,4 % (OR = 1,40; IC del 95 % = 1,09-1,79), y la elevación de la glucosa plasmática en ayunas no se asoció con mayor riesgo. Similares resultados se obtuvieron con valores de HbA_{1c} entre el 5,7 y el 6,4 % y de glucosa plasmática en ayunas de 108-125 mg/dl. El seguimiento de esta cohorte demostró que las concentraciones de HbA_{1c} obtenidas al inicio del estudio se asociaron con resultados cardiovasculares adversos¹². Para valores de HbA_{1c} < 5,0 %, 5,0-5,5 %, 5,5-6,0 %, 6,0-6,5 %, 6,5-7,0 %, 7,0-7,5 %, 7,5-8,0 %, 8,0-8,5 %, 8,5-9,0 %, 9,0-9,5 %, 9,5-10,0 % y > 10,0 % el riesgo de muerte cardiovascular se incrementó en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 %, 120 %, 125 %, 130 %, 135 %, 140 %, 145 %, 150 %, 155 %, 160 %, 165 %, 170 %, 175 %, 180 %, 185 %, 190 %, 195 %, 200 %, 205 %, 210 %, 215 %, 220 %, 225 %, 230 %, 235 %, 240 %, 245 %, 250 %, 255 %, 260 %, 265 %, 270 %, 275 %, 280 %, 285 %, 290 %, 295 %, 300 %, 305 %, 310 %, 315 %, 320 %, 325 %, 330 %, 335 %, 340 %, 345 %, 350 %, 355 %, 360 %, 365 %, 370 %, 375 %, 380 %, 385 %, 390 %, 395 %, 400 %, 405 %, 410 %, 415 %, 420 %, 425 %, 430 %, 435 %, 440 %, 445 %, 450 %, 455 %, 460 %, 465 %, 470 %, 475 %, 480 %, 485 %, 490 %, 495 %, 500 %, 505 %, 510 %, 515 %, 520 %, 525 %, 530 %, 535 %, 540 %, 545 %, 550 %, 555 %, 560 %, 565 %, 570 %, 575 %, 580 %, 585 %, 590 %, 595 %, 600 %, 605 %, 610 %, 615 %, 620 %, 625 %, 630 %, 635 %, 640 %, 645 %, 650 %, 655 %, 660 %, 665 %, 670 %, 675 %, 680 %, 685 %, 690 %, 695 %, 700 %, 705 %, 710 %, 715 %, 720 %, 725 %, 730 %, 735 %, 740 %, 745 %, 750 %, 755 %, 760 %, 765 %, 770 %, 775 %, 780 %, 785 %, 790 %, 795 %, 800 %, 805 %, 810 %, 815 %, 820 %, 825 %, 830 %, 835 %, 840 %, 845 %, 850 %, 855 %, 860 %, 865 %, 870 %, 875 %, 880 %, 885 %, 890 %, 895 %, 900 %, 905 %, 910 %, 915 %, 920 %, 925 %, 930 %, 935 %, 940 %, 945 %, 950 %, 955 %, 960 %, 965 %, 970 %, 975 %, 980 %, 985 %, 990 %, 995 %, 1000 %.

5,5-6,0 %, 6,0-6,5 % y > 6,5 %, las OR (IC del 95 %) tras ajuste multivariado para la enfermedad coronaria fueron 0,96 (0,74-1,24), 1,00 (referencia), 1,23 (1,07-1,41), 1,78 (1,48-2,15) y 1,95 (1,53-2,48), respectivamente. La glucosa plasmática en ayunas no se asociaba con la enfermedad coronaria significativamente.

Estudios adicionales han demostrado la relación del aumento en los valores de HbA_{1c} con un mayor riesgo de ECV^{13,14}. Los estudios que comparan los tres parámetros glucémicos en la misma población ponen de manifiesto una notable discordancia entre ellos, si bien la G2h presenta una asociación más fuerte con el riesgo cardiometabólico y la ECV, y el riesgo observado con la glucemia plasmática y la HbA_{1c} deja de ser significativo después de controlar el efecto de G2h^{15,16}. A pesar de estas discordancias, los datos observados en los diferentes estudios sobre estos parámetros disglucémicos soportan la asociación entre la hiperglucemia no diabética y un incremento del riesgo de ECV.

Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular

La DM y la ECV a menudo aparecen como las dos caras de una moneda: la DM se ha calificado como un equivalente de enfermedad coronaria, y, por el contrario, muchos pacientes con enfermedad coronaria establecida padecen DM o alteraciones de glucemia encuadradas en el término pre-DM, como hemos visto en los apartados anteriores.

El artículo de Haffner et al. en 1998, en el que consideraban la DM un estado de riesgo equivalente a IAM para nuevos eventos coronarios, constituye el punto de partida de un gran debate y confusión sobre el tema que persiste todavía. La duración media de la DM en este estudio fue superior a los ocho años; por el contrario, un análisis prospectivo realizado en Escocia por Evans et al. mostró que el riesgo de mortalidad por ECV y el riesgo de hospitalización por IAM era alrededor de tres veces menor en las personas con DM recién diagnosticada en comparación con los pacientes con IAM reciente. Por tanto, la duración de la DM es importante para determinar el nivel de riesgo de ECV, como se comprobó en el British Regional Heart Study¹⁷, donde los hombres que desarrollan DM después de los 60 años y tienen una corta duración de esta (media de 1,9 años) poseen un riesgo de cardiopatía coronaria alrededor de la mitad frente a los hombres de la misma edad que desarrollan DM antes de los 60 años (duración media aproximada de 17 años). Solo este último grupo tiene un riesgo similar al de aquellos con IAM previo y sin DM. En otras palabras, se necesita una duración de la DM de ocho años o más para alcanzar un estado equivalente de riesgo de cardiopatía coronaria. Bulugahapitiya et al.¹⁸, en un metaanálisis realizado posteriormente, demuestran que el riesgo cardiovascular del

paciente diabético es un 44 % inferior al del no diabético con IAM previo (OR = 0,56; IC del 95 % = 0,53-0,60).

No obstante, el riesgo de ECV es alrededor de dos veces mayor en los pacientes diabéticos en comparación con las personas sin DM, independientemente de los factores de riesgo convencionales, según el Emerging Risk Factors Collaboration Group³, situación que se mantiene en la actualidad según los datos de Taylor et al.¹⁹ obtenidos en una cohorte de 87 098 personas (40-65 años): 21 798 diabéticos frente a 65 300 no diabéticos con una OR = 2,07 (IC del 95 % = 1,95-2,20) para todas las causas de mortalidad y una OR = 3,25 (IC del 95 % = 2,87-3,68) para mortalidad cardiovascular y mayor riesgo en las personas < 55 años, pese a los esfuerzos para controlar el resto de factores de riesgo, administrar tratamientos eficaces y el desarrollo de nuevos fármacos.

Glucemia y estimación del riesgo cardiovascular

A pesar de la evidencia de la linealidad entre los niveles de glucosa y el riesgo cardiovascular en individuos no diabéticos, puesta de manifiesto en los apartados anteriores, se sigue persistiendo en el tratamiento de la hiperglucemia no diabética como una categoría general, bien sea como alteración de la glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa o «pre-DM». En la valoración del riesgo cardiovascular en las distintas poblaciones, la hiperglucemia no diabética o bien no se considera, o bien se trata de manera diferente a otros factores de riesgo cardiovascular categorizando a las personas de tener o no pre-DM.

Existen multitud de ecuaciones para calcular el riesgo cardiovascular. La mayoría de ellas presenta estimaciones de riesgo de cardiopatía coronaria. Una minoría estima el riesgo de resultados cardiovasculares fatales o no fatales, el riesgo previsto de mortalidad cardiovascular o el riesgo de accidente cerebrovascular fatal o no fatal. Y solamente un 31 % de ellas se ha validado en otras poblaciones. La mayoría de ecuaciones incorpora factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial y el colesterol total, y contiene una variable dicotómica para la DM (sí/no), pero no tiene en cuenta factores de riesgo específicos de esta enfermedad tales como la duración de la DM o la glucemia. Por el contrario, las ecuaciones de riesgo desarrolladas en diabéticos a menudo incluyen la edad en el momento del diagnóstico, la duración de la DM o una medida de control de la glucemia, como la HbA_{1c} o la glucosa plasmática en ayunas.

Las más utilizadas en población general son las Framingham Risk Equations, que incluyen edad, sexo, presión arterial, colesterol (total y ligado a lipoproteínas de alta densidad) y tabaquismo, con la DM como una variable categórica (sí/no), y la European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) en pobla-

ción europea y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine en población diabética. Ambas ecuaciones se han valorado en distintas poblaciones con pobre discriminación y sobrestimación del riesgo, como en la cohorte del ADVANCE. Recientemente se ha publicado una nueva versión de la UKPDS Risk Engine que incluye nuevos factores de riesgo, como: la predicción de un nuevo evento cardiovascular (IAM, ictus o amputaciones), estimación del filtrado glomerular, presencia de micro-macroalbuminuria, la frecuencia cardíaca y las cifras de leucocitos. La estimación de estos nuevos factores, junto al mayor tiempo de seguimiento de la cohorte del UKPDS (casi el doble del tiempo utilizado en el desarrollo del modelo original), contribuye a la predicción, por el nuevo modelo de ecuación, de menos eventos cardiovasculares con mayor supervivencia a los 10 años que el modelo anterior²⁰.

El objetivo principal de realizar la estimación del riesgo cardiovascular es detectar a las personas con alto riesgo de desarrollar una ECV y su utilización como herramienta motivadora para lograr mejorarlo, aunque probablemente sea difícil conven-

cer a los pacientes de cambiar su comportamiento sobre la base de factores de riesgo que no pueden modificar, como la edad y el sexo. Por lo tanto, las ecuaciones de riesgo que solo incorporan factores de riesgo modificables son más propensas a ser útiles para las estrategias de prevención en los pacientes diabéticos.

PUNTOS CLAVE

- Los estudios epidemiológicos muestran una relación continua entre los diferentes parámetros de glucemia y la ECV.
- No se puede considerar la DM como equivalente de enfermedad coronaria. Solo aquellos diabéticos con una duración de la enfermedad superior a 10 años, con algún factor de riesgo cardiovascular añadido, tienen un riesgo equivalente.
- En los diabéticos se recomienda evaluar el riesgo de ECV con ecuaciones validadas en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-9.
2. Preiss D, Welsh P, Murray HM, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, et al. Fasting plasma glucose in non-diabetic participants and the risk for incident cardiovascular events, diabetes, and mortality: results from WOSCOPS 15-year follow-up. *Eur Heart J* 2010;31:1230-6.
3. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
4. Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385-94.
5. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-55.
6. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshasai SR, Forouhi NG, et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2010;25;7(5):e1000278.
7. Ning F, Tuomilehto J, Pyörälä K, Onat A, Söderberg S, Qiao Q. Cardiovascular disease mortality in europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010;33:2211-6.
8. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-90.
9. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Heart* 2007;93:72-7.
10. Tamita K, Katayama M, Takagi T, Yamamuro A, Kaji S, Yoshikawa J, et al. Newly diagnosed glucose intolerance and prognosis after acute myocardial infarction: comparison of post-challenge versus fasting glucose concentrations. *Heart* 2012;98(11):848-54.
11. Khaw K, Wareham N, Luben R, Bingham G, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *Br Med J* 2001;322:1-6.
12. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
13. Santos-Oliveira R, Purdy C, Da Silva MP, Dos Anjos Carneiro-Leão AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia* 2011;54:1327-34.
14. Pai JK, Cahill LE, Hu FB, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB. Hemoglobin a1c is associated with increased risk of incident coronary heart disease among apparently healthy, nondiabetic men and women. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000077.
15. Cohen BE, Barrett-Connor E, Wassel CL, Kanaya AM. Association of glucose measures with total and coronary heart disease mortality: does the effect change with time? The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86(1):67-73.
16. Cederberg H, Saukkonen T, Laakso M, Jokelainen J, Härkönen P, Timonen M, et al. Postchallenge glucose, A1C, and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a 10-year prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010;33:2077-83.
17. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404-10.
18. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
19. Taylor KS, Heneghan CJ, Farmer AJ, Fuller AM, Adler AI, Aronson JK, et al. 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(8):2366-71.
20. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56:1925-33.