



ARTÍCULO ESPECIAL

La prevención cardiovascular en la diabetes mellitus: un reto multifactorial



Juan Pedro-Botet*, Juan J. Chillarón, David Benaiges y Juana A. Flores-Le Roux

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 1 de octubre de 2015; aceptado el 7 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 2 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Factores de riesgo;
Riesgo
cardiovascular;
Intervención
multifactorial

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Risk factors;
Cardiovascular risk;
Multifactorial
intervention

Resumen Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son de alto/muy alto riesgo cardiovascular y comúnmente presentan otros factores de riesgo asociados, como la hipertensión, la obesidad y la dislipidemia. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad en esta población. Es fundamental el control integral de todos los factores de riesgo en los pacientes con diabetes para conseguir minimizar el riesgo de complicaciones macrovasculares. Dados los beneficios de las estrategias de intervención multifactorial en la prevención cardiovascular de los pacientes diabéticos, se revisan de forma individualizada los objetivos terapéuticos establecidos para cada factor de riesgo en la diabetes y los beneficios de su control.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cardiovascular prevention in diabetes mellitus: A multifactorial challenge

Abstract Patients with type 2 diabetes mellitus have a high to very high cardiovascular risk, and often have other associated risk factors, such as hypertension, obesity and dyslipidaemia. Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in this population. An integrated control of all risk factors in patients with diabetes is essential for minimising the risk of macrovascular complications. Given the benefits of the multifactorial intervention strategies for cardiovascular prevention in diabetic patients, a review is presented on the therapeutic goals established for each risk factor in diabetes and the benefits of their control.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

Diabetes y enfermedad cardiovascular

La elevada carga poblacional de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes, no solo pone de relieve la necesidad de disponer de un tratamiento eficaz, sino también la de una prevención eficaz. El número de personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sigue aumentando de manera alarmante debido, además de a la susceptibilidad genética, a la creciente prevalencia de la obesidad, la urbanización y el envejecimiento. En la actualidad, más de 380 millones de personas están afectas en todo el mundo, y se espera que se superen los 500 millones en 2035¹. Este hecho tiene una enorme trascendencia si tenemos en cuenta las frecuentes complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad, complicaciones que tienen un efecto devastador en la calidad de vida de estos pacientes. No debemos olvidar que la retinopatía diabética está presente en el 21% de los diabéticos en el momento del diagnóstico, y que es la principal causa de ceguera en el mundo occidental entre los adultos de 20 a 74 años. Que la nefropatía diabética afecta al 18% de los sujetos diagnosticados de DM2, siendo esta la principal causa de insuficiencia renal terminal. Por su parte, la neuropatía diabética se objetiva en el 12% de los pacientes en el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus, en aproximadamente el 70% de todos los diabéticos y constituye la primera causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores. O que la diabetes se asocia con un incremento de 2 a 4 veces la mortalidad cardiovascular. La enfermedad arteriosclerótica es la causa primordial de morbimortalidad en la diabetes: hasta un 80% de los diabéticos fallecerán por esta razón (75% aterosclerosis coronaria; 25% enfermedad cerebrovascular o arterial periférica), y en un porcentaje similar (75%) las complicaciones cardiovasculares suponen el motivo más común de hospitalización en la DM2. De forma global, según el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)², el 50% de los diabéticos presentaban complicaciones en el momento del diagnóstico.

Se estima que el diagnóstico de DM2 conlleva de promedio una reducción de 7 años en la esperanza de vida³, así como un incremento de la edad vascular de hasta 15 años⁴. Por tanto, podemos afirmar que los sujetos con DM2 tienen más probabilidad de desarrollar la enfermedad cardiovascular en cualquiera de sus formas clínicas, menor esperanza de vida y peor calidad de vida. En consecuencia, es fundamental recordar y convencer a los profesionales de la salud y a los propios pacientes que la DM2 se acompaña de un elevado riesgo vascular, pero que disponemos de los medios y herramientas eficientes para reducirlo.

Diabetes y riesgo cardiovascular

La relación entre la diabetes y el riesgo de enfermedad cardiovascular es uno de los temas que ha generado mayor controversia en la medicina cardiovascular de las 2 últimas décadas. En 1998, el estudio Kuopio (Finlandia), con 2.432 varones y mujeres de 45 a 64 años y un seguimiento de 7 años, objetivó que la mortalidad de los pacientes con DM2 sin infarto de miocardio previo no difería significativamente de aquellos no diabéticos previamente infartados⁵. Estos hallazgos motivaron que el *National Cholesterol Education*

Program—Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)⁶ acuñara el concepto de diabetes como un equivalente de riesgo coronario, y en consecuencia, con objetivos terapéuticos de prevención secundaria. A partir de entonces, y dadas las implicaciones que comporta, han aparecido numerosos estudios que apoyan⁷⁻¹⁴, refutan¹⁵⁻²² o son indeterminados al no dar un simple «sí» o «no» como respuesta a dicha cuestión²³⁻³⁰.

Si bien las guías de práctica clínica se han convertido en un instrumento fundamental en nuestra actividad asistencial, no debemos olvidar que son simplemente el marco para orientar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas. Así, al igual que no todos los pacientes en prevención secundaria —como es el caso de aquellos con un infarto de miocardio— tienen el mismo riesgo cardiovascular, es muy posible que suceda lo mismo en la población diabética. Es decir, un paciente con un comienzo de diabetes no tendrá el mismo riesgo cardiovascular que el paciente con DM2 que acude a la atención especializada para el control de las comorbilidades asociadas. El riesgo cardiovascular conferido por la DM2 está fuertemente modulado por el sexo, la duración de la diabetes, los factores de riesgo concomitantes o la presencia de aterosclerosis subclínica. Probablemente el tiempo de evolución de la DM2 sea uno de los factores más importantes, ya que generalmente, a partir de los 7 a 10 años del diagnóstico, el riesgo cardiovascular se incrementa de forma notable³¹. Aunque no debemos olvidar la importancia de realizar un diagnóstico precoz, así como de otros factores, la interpretación fisiopatológica reside en el efecto perpetuado de los factores de riesgo cardiovascular en el tiempo, la glucosilación de determinadas proteínas de la pared vascular y la presencia de sustancias como los productos finales de la degradación de la glucosa. Por tanto, a mayor evolución de la enfermedad más riesgo vascular, pero siempre individualizando en función del control metabólico y las características de cada paciente.

En la práctica clínica, los pacientes afectados de DM2 presentan frecuentemente comorbilidades asociadas. En este sentido, los adultos con diabetes tienen una prevalencia de hipertensión arterial (HTA) del 77-87%, aumento del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) del 74-81%, y de obesidad del 62-67%³². El aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con DM2 está relacionado en parte con esta alta prevalencia de factores de riesgo, por lo que su óptimo control es fundamental para minimizar el riesgo de complicaciones macrovasculares. En un estudio observacional nacional de control de factores de riesgo en la atención primaria, con 286.791 pacientes con DM2³³, el 56,1% mostraban una hemoglobina glucosilada (A_{1c}) $\leq 7\%$, el 31% tenían niveles de presión arterial $\leq 130/80$ mmHg, el 37,9% tenían una concentración de colesterol LDL ≤ 100 mg/dL, el 45,4% presentaban un índice de masa corporal ≤ 30 kg/m² y el 65,9% eran no fumadores. Aunque sumamente importantes, los factores de riesgo tradicionales no explican la totalidad del exceso de riesgo vascular en la DM2, por lo que se han intentado identificar otros factores no tradicionales, como la disfunción endotelial, la fibrinólisis alterada, la inflamación, la microalbuminuria, la hiperhomocisteinemia y las anomalías de la pared vascular. La evaluación de la utilidad clínica de estos factores de riesgo no tradicionales por el *US Preventive Services Task Force* concluyó que no había pruebas suficientes para recomendar su uso en la estimación

del riesgo cardiovascular de la población general^{34,35}. Aunque se dispone de alguna evidencia acerca de su papel en la diabetes³⁶⁻³⁸, estos factores de riesgo no tradicionales todavía no han sido incorporados a las guías de práctica clínica de la DM2.

Volviendo al riesgo cardiovascular de la DM2, es de destacar que las principales directrices internacionales³⁹⁻⁴¹, a pesar de analizar prácticamente las mismas evidencias clínicas, emiten recomendaciones diferentes. Así, según el *Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*³⁹, los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad renal crónica estadio III (filtrado glomerular estimado $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o con ≥ 1 factor de riesgo cardiovascular o lesión de órgano diana, como por ejemplo microalbuminuria, son catalogados de muy alto riesgo cardiovascular, cifrando el nivel óptimo de colesterol LDL $< 1,8 \text{ mmol/L}$ ($< 70 \text{ mg/dl}$). Los pacientes con DM2 en prevención primaria sin factores de riesgo o lesión de órgano diana son considerados de alto riesgo y el objetivo terapéutico es un colesterol LDL $< 2,5 \text{ mmol/L}$ ($< 100 \text{ mg/dl}$). Por su parte, la guía estadounidense del *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*⁴⁰ abandona los objetivos terapéuticos en colesterol LDL, y a los pacientes con DM2 de 40 a 75 años y riesgo cardiovascular $\geq 7,5\%$ según la calculadora de riesgo del *pooled cohort equation* los considera tributarios de tratamiento con estatinas de alta potencia para conseguir reducciones $\geq 50\%$ en la concentración de colesterol LDL. De forma concordante, la *American Diabetes Association (ADA)* 2015⁴¹ sigue estas últimas recomendaciones, como veremos más adelante.

Estrategia integral en el control del riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

Ha quedado patente en los apartados anteriores que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la DM2, y que de forma característica el paciente diabético suele presentar varios factores de riesgo cardiovascular asociados, cada uno de los cuales debe ser tratado de acuerdo con las directrices existentes.

Diferentes estudios clínicos han analizado el efecto de la intervención terapéutica sobre un solo factor y han mostrado beneficios limitados, tanto a nivel macro como microvascular. En el *Intensified Multifactorial Intervention in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (STENO-2)* se aleatorizaron 160 pacientes de alto riesgo con DM2 y microalbuminuria a una intervención terapéutica integral sobre los factores de riesgo modificables en comparación con la práctica clínica habitual. La variable principal del estudio incluyó la mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no fatal, cirugía de revascularización o amputación. La intervención multifactorial intensiva se acompañó de una reducción significativa en la incidencia de complicaciones microvasculares después de 4 años, y una reducción del 53% del riesgo de complicaciones macrovasculares después de 8 años⁴². Después de otros 5 años de seguimiento, se mantuvieron los beneficios de la intervención multifactorial con una

reducción de la mortalidad cardiovascular del 57 y del 59% en los episodios cardiovasculares⁴³. Recientemente se ha demostrado en pacientes en prevención primaria con DM2 de al menos 2 años de duración la viabilidad y la eficacia de una intervención intensiva multifactorial en la práctica clínica, con reducciones significativas y prolongadas del riesgo cardiovascular⁴⁴. En base a estos resultados, se recomienda la aplicación de una intervención terapéutica integral en todos los pacientes con DM2, y muy especialmente en aquellos de alto riesgo vascular. A continuación vamos a abordar de forma individualizada las principales consideraciones que merece cada factor de riesgo en cuanto a los objetivos terapéuticos recomendados en el paciente con DM2.

Diabetes y control glucémico

Está documentado que las complicaciones microvasculares como la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía están directamente relacionadas con la gravedad y la duración de la hiperglucemia^{45,46}. Por lo que respecta a la relación entre la glucemia y el riesgo cardiovascular, esta se inicia ya en etapas en las que la glucemia plasmática está todavía en el rango normal, sin evidencia de un efecto umbral⁴⁷⁻⁴⁹. Además, se ha comprobado que a mayores concentraciones de glucosa tanto basal⁵⁰ como posprandial⁴⁹, mayor es la presencia de la enfermedad cardiovascular, describiéndose el fenómeno de la memoria metabólica, en alusión al impacto cardiovascular de la cantidad y el tiempo que permanezca la hiperglucemia⁵¹.

El control intensivo de la glucemia en la prevención cardiovascular en la DM2 ha sido el foco de diversos estudios clínicos revisados en varios metaanálisis⁵²⁻⁵⁵. Estos diferían fundamentalmente en los estudios incluidos, por lo que los resultados obtenidos mostraron discretas diferencias. En el metaanálisis de Ray et al.⁵², que incluyó 6 estudios, el control estricto de la glucemia se asoció con una reducción del 17% en infarto de miocardio no fatal, del 15% en episodios coronarios, pero sin efecto en ictus o mortalidad por todas las causas. En el metaanálisis de Kelly et al.⁵³, que incluyó 5 ensayos y excluyó el estudio PROactive, hubo una reducción del 16% en infarto de miocardio no mortal, sin repercusión en la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, y un riesgo de hipoglucemia 2 veces mayor en el brazo de tratamiento intensivo que en el convencional. El metaanálisis de Boussageon et al.⁵⁴, con 13 estudios, no objetivó efecto del control intensivo de la glucemia en la mortalidad global y cardiovascular, pero puso de relieve un riesgo de hipoglucemia severa 2 veces mayor y un aumento del 47% en la insuficiencia cardíaca congestiva. De forma similar, una revisión sistemática de 14 ensayos clínicos y 28.614 participantes con DM2 concluyó que el control intensivo de la glucemia no parece reducir la mortalidad por cualquier causa en pacientes con DM2⁵⁵. Todos estos datos sugieren que cualquier beneficio cardiovascular del control intensivo de la glucemia en la DM2 es modesto en el mejor de los casos, y que niveles muy bajos de hemoglobina A_{1c} ($< 6,5\%$) no son aconsejables en la prevención de la enfermedad cardiovascular relacionada con la diabetes. Por tanto, probablemente nos encontramos con una situación paradójica. El exceso de glucosa empeora la enfermedad cardiovascular, pero su tratamiento, incluso la normalización de esta hiperglucemia,

no permite mejorar el pronóstico. Esta aproximación es la que ha propiciado replantear los objetivos de control glucémico por la ADA⁵⁶. En este sentido, si bien la recomendación general de control glucémico es una hemoglobina A_{1c} < 7%, pueden sugerirse objetivos más estrictos (< 6,5%) en pacientes seleccionados, si se pueden alcanzar sin hipoglucemia significativa u otros efectos adversos del tratamiento. Estos pacientes podrían incluir aquellos con corta duración de la diabetes, tratados con el estilo de vida o metformina solamente, larga esperanza de vida o sin enfermedad cardiovascular. Por otra parte, pueden plantearse objetivos de hemoglobina A_{1c} menos estrictos (< 8%) en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, complicaciones micro-macrovasculares, comorbilidades graves o diabetes de larga evolución en los que el objetivo general es difícil de conseguir.

Diabetes e hipertensión arterial

La HTA ejerce un considerable impacto en las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con DM2. Así, el estudio de Framingham reveló que la HTA se asocia a un incremento del riesgo del 72% en la mortalidad total y del 57% de episodios cardiovasculares en los pacientes diabéticos. Después de ajustar por la hipertensión, el riesgo poblacional atribuible a la diabetes fue del 7% para la mortalidad total y del 9% para los episodios cardiovasculares⁵⁷. Evidencias adicionales sugieren que el riesgo cardiovascular comienza a aumentar por encima de una presión arterial de 115/75 mmHg, y a partir de este nivel se duplica por cada aumento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica o de 10 mmHg en la presión arterial diastólica⁵⁸. En una cohorte sueca con 34.009 pacientes diabéticos consecutivos sin enfermedad cardiovascular seguidos durante 11 años, el menor riesgo de episodios cardiovasculares se observó para una presión arterial sistólica entre 135 y 139 mmHg y una diastólica de 74 a 76 mmHg⁵⁹. En otro estudio prospectivo con más de 15.000 pacientes con DM2 de reciente diagnóstico y HTA se examinó el control tensional al año del diagnóstico y el riesgo cardiovascular. Las tasas de episodios cardiovasculares graves a los 3,2 años de seguimiento fueron más bajas en aquellos con cifras medias de presión arterial al año de 130-139/80-89 mmHg⁶⁰. Tomados en su conjunto, estos resultados indican que la reducción de la presión arterial sistólica es beneficiosa, y que el intervalo entre 130 y 140 mmHg representa el centro de una curva en forma de U con un mayor riesgo cardiovascular fuera de este intervalo. En contraste con la hiperglucemia, varios estudios de intervención han demostrado que la reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos diabéticos reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca congestiva⁶¹⁻⁶⁶. A pesar de las evidencias mencionadas, la HTA es el factor de riesgo peor controlado en esta población⁶⁷⁻⁶⁹.

El tratamiento de la hipertensión en los pacientes diabéticos también ha planteado controversias en el contexto de la elección de los objetivos de presión arterial, con algunos argumentos a favor de los objetivos $\leq$ 130/80 mmHg^{70,71} y otros por debajo de 140/90 mmHg⁷²⁻⁷⁶. Esta controversia queda reflejada en los objetivos recomendados por diferentes guías de práctica clínica. Hasta hace poco, diversas

Tabla 1 Objetivos de presión arterial recomendados en la diabetes

Institución/Organismo	Presión arterial
2013 American Association of Clinical Endocrinologists ⁸¹	~ 130/80 mmHg
2013 European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes ⁷⁷	< 140/85 mmHg
2013 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology ⁸²	<140/85 mmHg
2015 American Diabetes Association ⁴¹	< 140/90 mmHg <130/80 mmHg puede estar indicado en los pacientes más jóvenes sin una excesiva carga terapéutica

directrices y documentos de consenso fueron sorprendentemente categóricos en el establecimiento de un objetivo de presión arterial en 130/80 mmHg. Sin embargo, las recientes directrices sobre el control de la HTA en pacientes con diabetes emitidas por la ADA⁴¹ y la *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes*⁷⁷ incluyen un objetivo de presión arterial sistólica < 140 mmHg. Esta modificación se realizó en base a los resultados de los estudios *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD)⁷⁸ y *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE)⁶⁶, y de varios metaanálisis^{58,74,79,80} que no encontraron diferencias significativas al comparar una estrategia terapéutica con un objetivo < 130 mmHg frente a 130-140 mmHg. La [tabla 1](#) muestra los objetivos de presión arterial de las principales directrices^{41,77,81,82}, y a pesar de que existen discrepancias entre ellas, lo que está claro es que los pacientes con DM2 deben ser tratados para alcanzar una presión arterial al menos < 140/90 mmHg, y considerar las características de salud del individuo para lograr objetivos más estrictos en casos específicos.

Diabetes y dislipidemia

Los mecanismos de la alta aterogenicidad de la DM2 no son conocidos en su totalidad, pero entre ellos, la dislipidemia diabética juega un papel fundamental, posiblemente el más importante. La prevalencia de la dislipidemia en el paciente diabético es muy elevada, tal y como lo demuestra el estudio Di@bet.es⁸³, y se caracteriza por un incremento de la concentración de triglicéridos, baja concentración de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento del porcentaje de partículas LDL pequeñas y densas⁸⁴.

La sobreproducción hepática de las partículas lipoproteicas de muy baja densidad (VLDL) y el enriquecimiento en triglicéridos de las mismas explica no solo la hipertrigliceridemia en la DM2, sino 2 fenómenos asociados de extraordinaria importancia clínica: el aumento en la concentración de la apolipoproteína (apo) B y el aumento de

las LDL pequeñas y densas. El incremento de apoB se debe al aumento de su síntesis hepática, y su elevación en plasma indica un aumento del número total de partículas que contienen esta apoproteína, ya que las VLDL, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las LDL contienen una sola molécula de apoB por cada molécula lipoproteica. Por otro lado, el enriquecimiento en triglicéridos se asocia con una mayor actividad de la lipoproteinlipasa y de la lipasa hepática sobre las partículas ricas en triglicéridos, lo que induce al aumento en sangre de remanentes de VLDL y de partículas LDL ricas en triglicéridos, que son sustrato de las lipasas, lo que favorece la presencia de partículas LDL pequeñas y densas. Estas partículas, al no ser reconocidas por el receptor LDL hepático, se eliminan a través de los macrófagos favoreciendo el desarrollo de células espumosas⁸⁴.

El UKPDS demostró que el aumento de la concentración de colesterol LDL fue el más potente predictor independiente de la enfermedad cardiovascular, seguido de la disminución de las concentraciones de colesterol HDL⁸⁵. De hecho, varios estudios de intervención con estatinas en monoterapia han demostrado que la reducción de colesterol LDL comporta un significativo descenso del riesgo vascular en los pacientes con DM2^{86,87}, lo que fue confirmado posteriormente en el metaanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*⁸⁸.

Aunque es alentador observar que la proporción de pacientes que cumplen los objetivos de colesterol LDL ha mejorado con el tiempo⁸⁹, los datos disponibles indican que algo más del 50% de los pacientes con DM2 no alcanza los objetivos terapéuticos^{90,91}. La intensificación de los esfuerzos para conseguir los objetivos lipídicos en nuestra práctica clínica supone una excelente oportunidad para mejorar el riesgo cardiovascular global de los pacientes con DM2. En la *tabla 2* se exponen las recomendaciones actuales de la ADA para el uso de estatinas en la DM2⁴¹.

A pesar de que la dislipidemia característica de la DM2 es la dislipidemia aterogénica, en base a las evidencias disponibles acerca de los estudios de intervención en prevención cardiovascular para modificar el colesterol HDL y la trigliceridemia, la guía europea³⁹ y la ADA⁴¹ no proponen ningún objetivo terapéutico para estos 2 parámetros lipídicos.

Diabetes y tabaco

El tabaquismo constituye la principal causa evitable de muerte a nivel mundial, y sigue siendo un potente factor de riesgo cardiovascular⁹². Los diabéticos son una población especialmente susceptible a los efectos perjudiciales del tabaco; este incrementa la severidad y la frecuencia de las complicaciones micro y macrovasculares de los pacientes con diabetes que tienen mayor dependencia del tabaco, y 3 veces más probabilidades de fallecer por la enfermedad cardiovascular⁹³⁻⁹⁵. Un amplio metaanálisis puso de manifiesto que en los individuos con DM2 el tabaquismo se asoció con un riesgo significativamente mayor de mortalidad total y cardiovascular, enfermedad coronaria, ictus e infarto de miocardio, en comparación con los no fumadores⁹⁶.

Por otra parte, se ha descrito una asociación entre el tabaquismo activo y un aumento del riesgo de desarrollar diabetes, y está aceptado que es un factor de riesgo independiente y modificable para la DM2^{97,98}. Una

Tabla 2 Recomendaciones de la *American Diabetes Association* 2015⁴¹ para el tratamiento con estatinas en los pacientes con diabetes

Edad	Factores de riesgo vascular ^a	Tipo de terapia con estatinas ^b
< 40 años	Ninguno	Ninguna
	≥ 1	Moderada o alta intensidad ^d
	ECV	Alta intensidad
	establecida ^c	Moderada intensidad
40-75 años	Ninguno	Alta intensidad
	≥ 1	Alta intensidad
	ECV	Alta intensidad
	establecida	
> 75 años	Ninguno	Moderada intensidad
	≥ 1	Moderada o alta intensidad
	ECV	Alta intensidad
	establecida	

ECV: enfermedad cardiovascular.

^a Los factores de riesgo incluyen colesterol LDL ≥ 100 mg/dl, hipertensión arterial, tabaquismo y sobrepeso/obesidad.

^b Junto a modificación del estilo de vida.

^c ECV establecida incluye aquellos con episodios cardiovasculares previos o síndrome coronario agudo.

^d Estatinas de moderada intensidad: atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, pitavastatina 2-4 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40 mg, lovastatina 40 mg y fluvastatina 80 mg. Estatinas de alta intensidad: atorvastatina 40-80 mg y rosuvastatina 20-40 mg.

revisión sistemática que superó las 1.200.000 personas, de las que más de 45.000 desarrollaron una diabetes durante un período de seguimiento de 5 a 30 años, demostró una relación clara entre la cantidad de tabaco consumido y el número de sujetos diagnosticados de DM2⁹⁹. Incluso 2 recientes metaanálisis llegan a la conclusión de que el tabaquismo pasivo se asocia también con un aumento significativo del riesgo de DM2^{100,101}.

Huelga decir que el dejar de fumar es ineludible. Un estudio prospectivo que examinó los efectos de dejar de fumar en el riesgo cardiovascular de pacientes diabéticos reveló una reducción del riesgo de mortalidad en la diabetes, aunque dicho riesgo no se normalizó hasta algunos años después de suspender el tabaquismo, y dependía en gran medida de la duración del hábito. Una de las preguntas clásicas es si el aumento de 3 a 6 kg de peso que se produce después de la supresión de este hábito tóxico podría causar un aumento en el riesgo cardiovascular en las personas con DM2. En este sentido, Clair et al.¹⁰² describieron que, en estos pacientes, dejar de fumar comporta una disminución de episodios cardiovasculares, a pesar de un aumento de 3,6 kg de peso.

A pesar de lo mencionado, hay encuestas que revelan que solo el 58% de los diabéticos fumadores han sido advertidos para que dejen de fumar¹⁰³. No nos cansaremos de repetir que las estrategias dirigidas contra el tabaquismo en el paciente diabético representan una intervención económicamente eficaz. Es clave ofrecer de forma sistemática a estos pacientes la educación, el consejo y el apoyo necesarios para superar las barreras que les impiden dejar de fumar, y estimular la prevención y el abandono del tabaquismo. Dejar de fumar se consigue mediante una

combinación de estrategias múltiples, que pueden incluir apoyo farmacológico. La recomendación actual y persistente de la ADA es que a todos los pacientes se les debe aconsejar con la máxima prioridad no fumar, y dejan claro que los cigarrillos electrónicos no son compatibles como una alternativa a fumar o para facilitar el abandono del tabaco¹⁰⁴.

Diabetes y obesidad

La obesidad es verdaderamente prevalente en el mundo actual. Los datos españoles de la Encuesta Nacional de Salud 2013 señalan que la obesidad afecta al 17,0% de la población de 18 y más años, y lo que es más aun alarmante, un 53,7% de la población mayor de 18 años padece sobrepeso u obesidad¹⁰⁵. La obesidad incrementa la mortalidad y disminuye la esperanza y la calidad de vida, especialmente en adultos jóvenes.

El sobrepeso y la obesidad son los predictores más importantes de la DM2^{106,107}, y los datos sugieren que el riesgo se asocia específicamente con la grasa visceral¹⁰⁸.

La adiposidad central está fuertemente relacionada con la resistencia a la insulina y la dislipidemia, incluso en personas cuyo índice de masa corporal no está notablemente elevado¹⁰⁹⁻¹¹¹. En población europea, un perímetro de cintura abdominal ≥ 94 cm en los varones y ≥ 80 cm en las mujeres se considera indicativo de la adiposidad visceral, y por lo tanto de un mayor riesgo de síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular¹¹². De alguna manera el término «diabesidad» hace referencia a la potente relación entre la DM2 y la obesidad¹¹³. La obesidad también es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular clínica¹¹⁴⁻¹¹⁶. El estudio INTERHEART¹¹⁷ identificó la distribución de grasa central como uno de los 9 factores de riesgo modificables que explicaban hasta un 90% del riesgo de infarto de miocardio. Claramente, la obesidad, la diabetes y los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, como la hipertensión y la dislipidemia, están estrecha y fisiopatológicamente vinculados entre sí, hecho que tiene importantes implicaciones clínicas. La relación subyacente entre la obesidad, la enfermedad cardiovascular y la diabetes ha sido revisada extensamente y está mediada por las adipocinas liberadas de la grasa visceral¹¹⁸⁻¹²¹.

La ADA recomienda que los pacientes con DM2 mantengan un índice de masa corporal ≤ 25 kg/m², principalmente mediante la dieta y el ejercicio⁴¹. Los beneficios de la pérdida de peso, especialmente la pérdida de la grasa visceral, están bien establecidos. La reducción de peso mejora la sensibilidad a la insulina y ayuda a restaurar la función de la célula β ^{122,123}. El *Diabetes Prevention Program* (DPP) indicó claramente que una modificación del estilo de vida destinada no solo a controlar el peso, sino también a mejorar la ingesta alimentaria y fomentar la actividad física, se acompañaba de una reducción significativa del riesgo de progresión a diabetes incluso en aquellos que ya tenían un riesgo excepcionalmente alto¹²⁴. Con posterioridad, el estudio Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*) describió una pérdida ponderal inicial del 8,6% del peso corporal total al año en los pacientes que recibieron la intervención intensiva de estilo de vida que comprendía una dieta integral y asesoramiento de actividad física en 42 sesiones grupales e individuales, en comparación con una pérdida de 0,7% del

peso inicial al año en la intervención del grupo control que consistía solo en 3 sesiones educativas. La mayor pérdida ponderal se correlacionó con una mejoría significativamente mayor en el colesterol HDL y una mayor reducción de la glucemia, la presión arterial (sistólica $-6,8$ mmHg/diastólica $-3,0$ mmHg), y la trigliceridemia¹²⁵. Sin embargo, este nivel de intervención no es factible en muchos entornos asistenciales, por lo que es fundamental identificar los principales determinantes del éxito y dar un enfoque más práctico a dicha intervención.

Por lo que respecta al riesgo cardiovascular, un estudio observacional de 12 años en los pacientes con DM2 encontró que la pérdida de peso intencional se asoció con una reducción del 28% en la enfermedad cardiovascular y la mortalidad relacionada con la diabetes. Las mayores reducciones en la mortalidad (aproximadamente 33%) ocurrieron en personas que habían perdido entre 9 y 13 kg, aproximadamente¹²⁶. Sin embargo, beneficios como estos son difíciles de conseguir y aún más difícil de sostener en la práctica clínica real¹²⁷. Diferentes metaanálisis de los estudios que aplican estrategias no farmacológicas para la reducción de peso, incluyendo el asesoramiento dietético, la actividad física y las dietas hipocalóricas, indican reducciones moderadas de peso (1,6 kg) que tienden a disminuir con el tiempo¹²⁸⁻¹³⁰.

La estrecha asociación entre el sobrepeso/obesidad, DM2, hipertensión y dislipidemia aterogénica comporta un aumento significativo del riesgo de morbilidad cardiovascular. A pesar de la evidencia de que la pérdida de peso ofrece beneficios significativos, las personas con DM2 son a menudo incapaces de alcanzar o mantener un índice de masa corporal < 25 kg/m², una hemoglobina A_{1c} $< 7\%$ así como los objetivos de presión arterial y lípidos mediante los cambios del estilo de vida exclusivamente. De hecho, la mayoría de los pacientes tienden a ganar más que perder peso, en especial durante la intensificación del control de la glucemia. Por lo tanto, la selección de los agentes farmacológicos más apropiados para el tratamiento de la DM2, la hipertensión y la dislipidemia se convierte en un reto al tener que considerar los posibles efectos adversos sobre el peso y los factores de riesgo cardiovascular.

Conclusiones

Los pacientes con DM2 constituyen una población de riesgo cardiovascular muy elevado, siendo especialmente susceptibles a los efectos perjudiciales de los factores de riesgo. La principal causa de muerte en la población diabética es la enfermedad cardiovascular. La presencia de factores de riesgo mayores en pacientes con DM2, como la HTA, la dislipidemia, la propia hiperglucemia y la obesidad, contribuye a empeorar su pronóstico cardiovascular a largo plazo y su calidad de vida. El control de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con DM2 ha cambiado sustancialmente en los últimos años. En la actualidad, las principales guías internacionales recomiendan una intervención terapéutica integral sobre los distintos factores de riesgo modificables con unos objetivos de control para cada uno de ellos acorde con las evidencias de los principales estudios clínicos, con el objetivo de minimizar el riesgo de las complicaciones macrovasculares.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. IDF: Brussels; 2013.
- UK Prospective Diabetes Study Group VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991;34:877–90.
- Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2009;30:834–9.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: A population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29–36.
- Haffner SM, Lehto S, Rönemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Coronary heart disease mortality in type 2 diabetic patients and in non diabetic individuals with or without previous myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229–34.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–97.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102:1014–9.
- Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: Comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2001;24:1422–7.
- Natarajan S, Liao Y, Sinha D, Cao G, McGee DL, Lipsitz SR. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med*. 2005;165:430–5.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a coronary heart disease equivalent: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:2901–7.
- Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care*. 2005;28:1588–93.
- Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Diabetes and coronary artery disease impose similar cardiovascular morbidity and mortality on renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1456–61.
- Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, O'Connor AS. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years. *Am J Cardiol*. 2008;102:1668–73.
- Hadaegh F, Fahimfar N, Khalili D, Sheikholeslami F, Azizi F. New and known type 2 diabetes as coronary heart disease equivalent: results from 7.6 year follow up in a Middle East population. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:84.
- Simons LA, Simons J. Diabetes and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1714–5.
- Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med*. 2001;161:242–7.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:939–43.
- Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: The multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care*. 2003;26:848–54.
- Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:855–60.
- Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med*. 2004;164:1438–43.
- Cano JF, Baena-Diez LM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to non-diabetic first acute myocardial infarction patients. A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33:2004–9.
- Saely CH, Rein P, Vonbank A, Huber K, Drexel H. Type 2 diabetes and the progression of visualized atherosclerosis to clinical cardiovascular events. *Int J Cardiol*. 2013;167:776–80.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717–23.
- Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:954–60.
- Becker A, Bos G, de Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: Comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J*. 2003;24:1406–13.
- Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz SR, McGee DL. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1735–40.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. *Heart*. 2004;90:1398–403.
- Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia*. 2005;48:856–61.
- Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care*. 2006;29:391–7.
- Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay J, Kuller LH, Mozaffarian D, Mukamal K, et al. Diabetes and coronary heart disease as risk factors for mortality in older adults. *Am J Med*. 2010;123:556e1–9.

31. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, Imperatore G, Zoppini G, Verlato G, et al. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000;23:1119-23.
32. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, d'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;120:212-20.
33. 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.
34. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews conducted for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:496-507.
35. US Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:474-82.
36. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev*. 2004;25:153-75.
37. Cuocolo A, Concilio C, Acampa W, Ferro A, Evangelista L, Daniele S, et al. Cardiovascular risk stratification of diabetic patients. *Minerva Endocrinol*. 2009;34:205-21.
38. Iglesias P, Pedro-Botet J, Arrieta F, Aguilar M, Escobar F. Clinical significance of the new cardiovascular risk markers in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11:273-80.
39. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
40. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.
41. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S49-57.
42. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
43. Gaede P, Lund-Andersen H, Parvins HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
44. Vaccaro O, Franzini L, Miccoli R, Cavalot F, Ardigo D, Boemi M, et al. Feasibility and effectiveness in clinical practice of a multifactorial intervention for the reduction of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: The 2-year interim analysis of the MIND.IT study: a cluster randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36:2566-72.
45. 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;352:837-53.
46. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
47. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*. 1990;263:2893-8.
48. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354:617-21.
49. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397-405.
50. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
51. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
52. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72.
53. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151:394-403.
54. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169.
55. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;6898:1-20.
56. American Diabetes Association Glycemic targets. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S33-40.
57. Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NR. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: The importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011;57:891-7.
58. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
59. Sundström J, Sheikhi R, Östgren CJ, Svennblad B, Bodegard J, Nilsson PM, et al. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34,009 primary care patients. *J Hypertens*. 2013;31:1603-10.
60. O'Connor PJ, Vazquez-Benitez G, Schmittiel JA, Parker ED, Trower NK, Desai JR, et al. Benefits of early hypertension control on cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2012;36:322-7.
61. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*. 1996;276:1886-92.
62. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
63. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-13.

64. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340:677–84.
65. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61:1086–97.
66. Patel A, Collaborative Group ADVANCE. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829–40.
67. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004;291:335–42.
68. Joseph J, Svartberg J, Njølstad I, Schirmer H. Change in cardiovascular risk factors in relation to diabetes status: The Tromsø Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:551–7.
69. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, Muratov V, Hartigan P, Ogdie M, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1607–15.
70. Reboli G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: A meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011;29:1253–69.
71. Rutter MK, Nesto RW. Blood pressure, lipids and glucose in type 2 diabetes: How low should we go? Re-discovering personalized care. *Eur Heart J*. 2011;32:2247–55.
72. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD004349.
73. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27:1360–9.
74. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61–8.
75. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/Impaired fasting glucose. Observations from traditional and Bayesian random-effects. Meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799–810.
76. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: Subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:74–83.
77. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035–87.
78. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–85.
79. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgam BR, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1296–303.
80. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603–15.
81. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement — executive summary. *Endocr Pract*. 2013;19:536–57.
82. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al., Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
83. Martínez-Hervás S, Carmena R, Ascaso JF, Real JT, Masana L, Catalá M, et al. Prevalence of plasma lipid abnormalities and its association with glucose metabolism in Spain: The di@bet.es study. *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26:107–14.
84. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239:483–95.
85. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823–8.
86. Knopp RH. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29:1478–85.
87. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685–96.
88. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–25.
89. Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J, et al. Diabetes Study Group in Primary Health Care (GEDAPS: Grup d'Estudi de la Diabetis a l'Atenció Primària de Salut, Catalanian Society of Family and Community Medicine). Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract*. 2012;66:289–98.
90. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:155–63.
91. Wong ND, Patao C, Wong K, Malik S, Franklin SS, Iloeje U. Trends in control of cardiovascular risk factors among US adults with type 2 diabetes from 1999 to 2010: Comparison by prevalent cardiovascular disease status. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10:505–13.
92. Wipfli H, Samet JM. Global economic and health benefits of tobacco control: Part 1. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86:263–71.
93. Chaturvedi N, Stevens L, Fuller JH. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes. The World Health Organization Multinational Study Group. *Diabetes Care*. 1997;20:1266–72.
94. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2002;162:273–9.

95. Nilsson PM, Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Fagard R, et al., Swedish National Diabetes Register. Smoking as an independent risk factor for myocardial infarction or stroke in type 2 diabetes: A report from the Swedish National Diabetes Register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:506–12.
96. 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.
97. Cho NH, Chan JC, Jang HC, Lim S, Kim HL, Choi SH. Cigarette smoking is an independent risk factor for type 2 diabetes: A four-year community-based prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:679–85.
98. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2001;24:1590–5.
99. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:2654–64.
100. Wang Y, Ji J, Liu YJ, Deng X, He QQ. Passive smoking and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8:e69915.
101. Wei X, Meng E, Yu S. A meta-analysis of passive smoking and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract*. 2015;107:9–14.
102. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, d'Agostino RB, Pencina MJ, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA*. 2013;309:1014–21.
103. Malarcher AM, Ford ES, Nelson DE, Chrismon JH, Mowery P, Merritt RK, et al. Trends in cigarette smoking and physicians' advice to quit smoking among people with diabetes in the US. *Diabetes Care*. 1995;18:694–7.
104. American Diabetes Association Foundations of care: Education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S20–30.
105. Varela-Moreiras G, Alguacil Merino LF, Alonso Aperte E, Aranceta Bartrina J, Avila Torres JM, Aznar Lain S, et al. Documento de consenso y conclusiones. Obesidad y sedentarismo en el siglo XXI: ¿qué se puede y se debe hacer? *Nutr Hosp*. 2013;28 Supl 5:1–12.
106. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345:790–7.
107. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2007;30:1562–6.
108. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012;308:1150–9.
109. Bergstrom RW, Newell-Morris LL, Leonetti DL, Shuman WP, Wahl PW, Fujimoto WY. Association of elevated fasting C-peptide level and increased intra-abdominal fat distribution with development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes*. 1990;39:104–11.
110. Banerji MA, Faridi N, Atluri R, Chaiken RL, Lebovitz HE. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:137–44.
111. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, Perez-Fuentes R, Sánchez-Guillén MC, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, et al. Prediabetes and its relationship with obesity in Mexican adults: The Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6:15–23.
112. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059–62.
113. Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'. *Obes Rev*. 2000;1:57–9.
114. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu P-H. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: The Manitoba Study. *Am J Cardiol*. 1977;39:452–8.
115. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968–77.
116. Wilson PWF, d'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867–72.
117. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
118. Despres J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881–7.
119. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444:840–6.
120. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 2006;444:847–53.
121. Yoo HJ, Choi KM. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. *World J Diabetes*. 2014;5:357–63.
122. Genuth SM. Insulin secretion in obesity and diabetes: An illustrative case. *Ann Intern Med*. 1977;87:714–6.
123. Villareal DT, Banks MR, Patterson BW, Polonsky KS, Klein S. Weight loss therapy improves pancreatic endocrine function in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1349–54.
124. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
125. Look AHEAD Research GroupPi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: One year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30:1374–83.
126. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1499–504.
127. Albu J, Raja-Khan N. The management of the obese diabetic patient. *Prim Care*. 2003;30:465–91.
128. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term nonpharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:1–65.
129. Dansinger ML, Tatsioni A, Wong JB, Chung M, Balk EM. Meta-analysis: The effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med*. 2007;147:41–50.
130. Franz MJ, vanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, et al. Weight-loss outcomes: A systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*. 2007;107:1755–67.