

# Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes

Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes\*.

## Riesgo cardiovascular

Los pacientes diabéticos tienen un riesgo cardiovascular de dos a cuatro veces superior al observado en la población general<sup>1</sup>, que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de riesgo cardiovascular<sup>2</sup>. En este sentido, las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70-80% de todas las causas de muerte en los pacientes diabéticos<sup>3</sup> y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas.

Las características de las lesiones arteriosclerosas en los pacientes diabéticos son: desarrollo más rápido y precoz; afección más generalizada y grave; mayor frecuencia de placas inestables e incidencia similar en ambos sexos, y mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica<sup>4</sup>. Las principales manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, la arteriosclerosis obliterante de las extremidades inferiores y la afección renal y aórtica.

El riesgo de presentar lesiones arteriosclerosas está también aumentado en los pacientes con síndrome metabólico y tolerancia anormal a la glucosa, en quienes las lesiones macrovasculares, especialmente en el árbol coronario, suelen preceder al diagnóstico de la diabetes tipo 2<sup>5</sup>. Las evidencias

clínicas actuales<sup>2,6,7</sup> y las recomendaciones de consenso<sup>8,9</sup> indican que la diabetes debe considerarse un equivalente coronario de riesgo cardiovascular o situación similar a la prevención secundaria.

## Principales factores de riesgo aterogénico en la diabetes (tabla 1)

### Dislipemia

La dislipemia diabética se caracteriza por la asociación de hipertrigliceridemia por aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), aumento leve-moderado de la concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), aumento del índice colesterol total (CT)/cHDL, predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de la

**Tabla 1. Principales factores de riesgo cardiovascular asociados con la diabetes**

Generales	Propios y más frecuentes de la diabetes
Dislipemia ↑ cLDL (↑ colesterol no HDL) ↑ TG ↓ cHDL ↑ CT/cHDL ↑ Apo B Predominio de LDL pequeñas y densas Acumulación de partículas residuales Hipertensión arterial Tabaquismo	Hiper glucemia Glucosilación de lipoproteínas Aumento del estrés oxidativo Insulinorresistencia Alteraciones de la coagulación Disfunción endotelial Inflamación crónica Microalbuminuria

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; Apo: apolipoproteína; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

\*La relación de autores que pertenecen al Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes aparece al final del artículo.

Correspondencia: Dr. J.F. Ascaso.  
Departamento de Medicina. Universitat de València.  
Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: ascaso@uv.es

Manuscrito recibido el 20 de noviembre de 2003 y aceptado el 20 de noviembre de 2003.

apolipoproteína (Apo) B, aumento de los ácidos grasos libres y aumento de partículas residuales<sup>10</sup>. Si bien el cLDL es el principal factor predictor de riesgo en la diabetes, y por tanto el objetivo terapéutico primario que se debe conseguir, el cHDL y los triglicéridos son factores de riesgo cardiovascular que contribuyen de forma decisiva al elevado riesgo cardiovascular de la diabetes. La prevalencia de dislipemia es de dos a tres veces más frecuente en la población diabética que en la no diabética<sup>11</sup> (aproximadamente, 40-60%).

El tratamiento hipolipemiente, en los subanálisis de los principales estudios de prevención cardiovascular, ha demostrado una reducción del riesgo cardiovascular del 25-55%, con una favorable relación coste-beneficio<sup>12-14</sup>. Recientemente, el pasado 30 de mayo el Comité de Seguimiento de Seguridad de los Datos del Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), en el Reino Unido e Irlanda, realizó un análisis intermedio y propuso la finalización del estudio al Comité Ejecutivo, debido a una reducción altamente significativa del riesgo de aparición del criterio de valoración principal definido por la reducción de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares graves (infarto de miocardio fatal y no fatal, ictus fatal y no fatal, necesidad de revascularización coronaria, angina inestable o parada cardíaca con reanimación) tras la administración de atorvastatina. Este resultado superó claramente el umbral de significación establecido para la finalización del estudio (valor de *p* unilateral < 0,0005). Por ello, el comité ejecutivo del estudio CARDS, reunido el 9 de junio para revisar los datos, decidió la suspensión del estudio al haberse cumplido los objetivos especificados en él, 2 años antes de su finalización. El estudio CARDS es un ensayo aleatorizado, doble ciego, en el que se evalúa la administración de 10 mg/día de atorvastatina frente a placebo en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en 2.838 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y al menos otro factor de riesgo cardiovascular. Los resultados definitivos del estudio estarán disponibles en 2004.

### *Hipertensión arterial*

La hipertensión arterial (HTA) en la población diabética es muy frecuente, y alcanza una prevalencia del 40-55%. Los estudios de intervención sobre la hipertensión en sujetos diabéticos han evidenciando una importante reducción (32-44%) de la morbimortalidad cardiovascular, tanto para las manifestaciones coronarias como las cerebrovasculares<sup>15</sup>. Cifras  $\geq 130$  mmHg de presión arterial (PA) sistólica o  $\geq 80$  mmHg de PA diastólica se conside-

ran de riesgo en la diabetes. En los pacientes diabéticos con proteinuria, las cifras recomendadas son aún menores: sistólica < 120 mmHg y diastólica < 80 mmHg.

El descenso de la presión arterial ha evidenciado claros beneficios en la disminución del riesgo cardiovascular y de nefropatía diabética. Los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II (ARA-II) han demostrado que, junto al efecto hipotensor, reducen la excreción de proteínas y disminuyen por ambos mecanismos estos riesgos<sup>16</sup>, y se han mostrado más eficaces en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular que los bloqueadores beta a igualdad de descenso de las cifras de PA<sup>17</sup>.

### *Hiper glucemia*

La hiper glucemia *per se* es un factor de riesgo de enfermedad micro y macrovascular. La hiper glucemia, tanto en situación de ayuno como posprandial, es responsable de modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La glucosilación de las apoproteínas es proporcional a la concentración de glucosa en plasma, y existe una buena correlación entre la glucemia y la LDL glucosilada<sup>18</sup>.

La hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) es un buen marcador de riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos y un marcador continuo de riesgo de enfermedad cardiovascular. Existe una relación directa entre el descenso de la HbA<sub>1c</sub> y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares<sup>19</sup>.

### *Síndrome metabólico*

Definido por los criterios del ATP-III<sup>8</sup> (tabla 2), consiste en una amplia constelación de alteraciones entre las que se incluyen la asociación de intolerancia hidrocarbonada o diabetes mellitus tipo 2, obesidad visceroabdominal, dislipemia (hipertrigliceridemia, descenso del cHDL y presencia de LDL pequeñas y densas), HTA, hiperuricemia, microalbuminuria ( $\geq 30$   $\mu$ g de albúmina/mg de creatinina urinaria), inflamación crónica y otras alteraciones, lo que convierte a este síndrome en un marcador de riesgo para la enfermedad cardiovascular prematura, y muy especialmente en los pacientes con diabetes mellitus<sup>20</sup>.

### *Hipercoagulabilidad*

La diabetes comporta un estado de hipercoagulabilidad, con aumento de fibrinógeno y haptoglobina, entre otros factores. También se han descrito alteraciones de la función plaquetaria, con aumen-

**Tabla 2. Diagnóstico del Síndrome Metabólico (NCEP-ATPIII 2001)**

Obesidad abdominal	Perímetro de cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres
HTA	≥ 130/85 mmHg o en tratamiento hipotensor
Glucosa en plasma	≥ 110 mg/dl
Hipertrigliceridemia	TG ≥ 150 mg/dl
Disminución cHDL	cHDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres
Diagnóstico: ≥ 3 de estos criterios	

HTA: hipertensión arterial; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

to de la agregabilidad y adhesividad relacionada con factores plasmáticos, como el aumento del tromboxano A<sub>2</sub>. Diversos estudios han mostrado que la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) contribuye a disminuir los episodios cardiovasculares hasta un 15%, y en ellos se ha establecido que, en los sujetos diabéticos, sobre todo en aquellos con un factor de riesgo mayor asociado, el tratamiento preventivo es adecuado, y los beneficios superan a los posibles riesgos del tratamiento<sup>21</sup>.

Control del riesgo cardiovascular en el sujeto diabético

La diabetes debe considerarse un factor mayor e independiente de riesgo cardiovascular. La alta prevalencia de otros factores mayores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes comportan una situación de alto riesgo y elevada mortalidad, por lo que deben abordarse de forma global, como situación de riesgo equivalente a la de la prevención secundaria.

#### *Prevención y tratamiento de la insulinoresistencia, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular*

La situación de insulinoresistencia debe sospecharse en sujetos pertenecientes a grupos de riesgo: sobrepeso y, sobre todo, obesidad abdominal, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico o antecedentes de diabetes gestacional y en cualquier individuo con hiperglucemia, hipertrigliceridemia o hipertensión.

La insulinoresistencia y el síndrome metabólico son frecuentes, representan una importante causa de morbilidad por enfermedad macrovascular y además se relacionan con un elevado riesgo de diabetes tipo 2. La obesidad, la inactividad física y la dieta rica en grasa son factores modificables que desarrollan y agravan estas afecciones, por lo que la prevención y el tratamiento deben ba-

sarse en su corrección; por ello, en ocasiones es necesario añadir tratamiento farmacológico<sup>22</sup>.

La dieta mediterránea, que será hipocalórica, cuando se requiera perder peso, y baja en grasas, y el ejercicio físico aeróbico han demostrado ser importantes factores para actuar en la prevención de la aparición de diabetes y complicaciones cardiovasculares en sujetos con intolerancia a la glucosa<sup>23-26</sup>.

#### *Tratamiento del riesgo cardiovascular en la diabetes*

Debe llevarse a cabo una actuación global y enérgica sobre todos los factores de riesgo en el paciente diabético.

**Control glucémico.** El objetivo de la HbA<sub>1c</sub> es inferior al 7% e idealmente al 6%. Datos actuales<sup>27</sup> de seguimiento de población entre 12-16 años sugieren que el síndrome metabólico y la intolerancia a la glucosa aumentan la mortalidad entre un 42 y un 77%, y la mortalidad cardiovascular en un 15-54%. Asimismo, los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular aumentado respecto de los sujetos sin esta afección, y éste se mantiene en sujetos con tolerancia normal a la glucosa, intolerancia a la glucosa e incluso en diabéticos, que oscila entre 1,2 y 1,7<sup>28</sup>. En un metaanálisis reciente<sup>29</sup> se ha objetivado que los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo relativo para episodios coronarios entre 1,3 y 3,4 y para ictus entre 1,5 y 2,6.

Las medidas no farmacológicas incluyen pérdida de peso mediante ejercicio físico aeróbico y dieta hipocalórica equilibrada con el objetivo de conseguir al menos un índice de masa corporal (IMC) < 27 kg/m<sup>2</sup>. Entre las medidas farmacológicas se encuentran los antidiabéticos orales, fundamentalmente insulinosensibilizadores, como la metformina y las glitazonas, en monoterapia o en combinación con insulinosecretores e inhibidores de las glucosidasas, ya que facilitan el control de la diabetes tipo 2. La insulinoinsulina es necesaria en la diabetes tipo 2 cuando no se controle con las

**Tabla 3. Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular en la diabetes (cifras en mg/dl)**

<b>cLDL ≥ 100 + cHDL &lt; 40 + TG &gt; 150</b>
<b>cLDL ≥ 100 + cHDL &lt; 40 + TG &lt; 150</b>
<b>cLDL &lt; 100 + cHDL &lt; 40 + TG &gt; 150</b>
<b>cLDL &lt; 100 + cHDL &gt; 40 + TG &gt; 150 + apo B ≥ 120</b>

En negrita se presentan las principales alteraciones y de arriba abajo la gradación de riesgo cardiovascular.

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

**Tabla 4. Valores lipídicos para iniciar la intervención farmacológica en la diabetes mellitus**

	Objetivo	Intervención
cLDL	< 100 mg/dl	Con ECV $\geq$ 100 mg/dl Sin ECV $\geq$ 130 mg/dl 100-130 mg/dl con otro FRCV
TG	< 150 mg/dl	Si TG < 400 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo cLDL</li> <li>• Fármacos: estatinas o fibratos</li> <li>• Tras conseguir objetivo cLDL, si TG &gt; 200 puede ser necesario tratamiento combinado. Si TG <math>\geq</math> 400 mg/dl</li> <li>• Inicial <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibratos</li> <li>• Si diabético, considerar insulina</li> </ul> </li> <li>• Determinar los objetivos colesterol no HDL</li> </ul>

ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

medidas anteriores y en situaciones especiales, así como obviamente en la diabetes tipo 1.

**Dislipemia.** El objetivo primario es mantener el cLDL < 100 mg/dl o, cuando los triglicéridos sean  $\geq$  200 mg/dl, el colesterol no HDL < 130 mg/dl. El tratamiento se centrará en conseguir el objetivo primario.

Si tras cambios en el estilo de vida y control de la glucemia no se consiguiera dicho objetivo, se deberá iniciar tratamiento con estatinas a las dosis requeridas. En caso necesario puede asociarse un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol.

Los objetivos secundarios incluyen cHDL > 40 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl. El uso de fibratos se considerará cuando los triglicéridos sean superiores a 200 mg/dl o el cHDL sea inferior a 40 mg/dl, y será imperativo con una cifra de triglicéridos  $\geq$  400 mg/dl. Las hipertrigliceridemias con aumento de la apo B  $\geq$  120 mg/dl representa un alto riesgo cardiovascular (tabla 3).

La dislipemia combinada puede requerir la asociación de estatinas y fibratos, con las debidas cautelas, controlando las posibles complicaciones hepáticas y musculares (tabla 4).

**Hipertensión arterial.** El objetivo de la PA es < 130/80 mmHg. Junto a las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en los pacientes diabéticos hipertensos son los IECA y los ARA-II, especialmente por su efecto protector renal. Otros fármacos, como los diuréticos, los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio también han demostrado su eficacia en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular.

En pacientes diabéticos con nefropatía, el objetivo es mantener una PA < 120/80 mmHg, para evitar la progresión de la enfermedad renal y reducir el mayor riesgo cardiovascular.

*Corrección de otros factores de riesgo cardiovascular como el consumo de tabaco.*

Uso de aspirina. Asimismo, el uso en prevención primaria de dosis bajas de aspirina se recomienda en pacientes diabéticos > 40 años.

## Conclusión

Los pacientes diabéticos o con síndrome metabólico deben considerarse sujetos de alto riesgo cardiovascular y, en consecuencia, tributarios de una intervención enérgica para la prevención de la enfermedad cardiovascular (tabla 5).

**Tabla 5. Objetivos terapéuticos en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la diabetes**

Control metabólico (normoglucemia)
Aceptable: glucemia < 140 mg/dl y HbA1c < 7%
Ideal: glucemia basal < 110 mg/dl y HbA1c < 6%
Normalización lipídica
CT < 170 mg/dl y TG < 150 mg/dl
cLDL < 100 mg/dl (o colesterol no HDL < 130 mg/dl)
cHDL > 40 mg/dl
Control de la presión arterial (PA < 130/80 mmHg)
Abandono del hábito de fumar
Pérdida de peso (normopeso)
Aceptable: IMC < 27 kg/m <sup>2</sup>
Ideal: IMC < 25 kg/m <sup>2</sup>
Ejercicio físico aeróbico frecuente
Otras medidas: antiagregantes están en estudio para demostrar su utilidad en la diabetes (se aconseja el uso de AAS a dosis bajas en algunos sujetos con alto riesgo cardiovascular)

HbA1c: hemoglobina glucosilada; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; AAS: ácido acetilsalicílico.

## Relación de autores

Juan F. Ascaso, Esperanza Aguillo, Antonio Becerra, Fernando L. Calvo, Indalecio Candel, Rafael Carmena, Francisco Carramiñana, Nieves Carretero, Daniel Cepero, Fernando Escobar-Jiménez, Albert Goday, Jose M. González, Cristina Hernández Herrero, Antonio Hernández-Mijares, Emilio Herrera, José M. Ibarra, Juan A. García-Arnes, Angel Merchante, Juan Pedro-Botet, Antonio Picó, Gonzalo Piédrola, José T. Real, Juan Rubiés-Prat, Manuel Serrano-Ríos, José Soriano, Antonio Vicente-Casanova.

## Bibliografía

1. Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers: the World Health Organization multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1985;28(Suppl 1):615-40.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;6:434-44.
3. Stern MP. Glycemia and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997;20:1501-2.
4. Henry P, Makowski S, Richard P, Beverelli F, Casanova S, Louali A, et al. Increased incidence of moderate stenosis among patients with diabetes: substrate for myocardial infarction? *Am Heart J* 1997;134:1037-43.
5. Jarrett RJ, Shipley MJ. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease: putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia* 1988;31:737-40.
6. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
7. 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;102:1014-49.
8. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
9. American Diabetes Association. Clinical practice recommendation. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S1-156.
10. Carmena R. Dislipemia diabética. En: Carmena R, Ordovas JM, editores. *Hiperlipemias. Clínica y tratamiento*. Barcelona: Doyma, 1999; p. 139-53.
11. Wilson PWF, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose intolerance and vascular disease: the Framingham study. En: Kritchevski D, Pollak OJ, editors. *Monographs on atherosclerosis*. Basel: Karger, 1985; p. 1-11.
12. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutheford JD, Cole TG. The cholesterol and recurrent events trial investigation: the effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
14. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
15. Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation* 1999;99:461-2.
16. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systemic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-8.
17. Dahlöf B, Devereux RD, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, and LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
18. Lyons TJ, Jenkins AJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:174-80.
19. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43:960-7.
20. Serrano Ríos M, Ascaso JF, Blázquez-Fernández E, Cabezas Cerrato J, Carmena R, Escobar F, et al. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002;119:458-63.
21. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
22. Pfohl M, Schatz H. Strategies for the prevention of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S240-9.
23. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
24. Borghouts H, Keizer A. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med* 2000;21:1-12.
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
26. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
27. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the US. *Diabetes Care* 2001;24:447-53.
28. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
29. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RJ. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002; 59:809-15.