

Disglucemia de ayuno asociada o no a la tolerancia alterada a la glucosa como marcador de riesgo en la aterosclerosis carotídea subclínica

Yamile Roselló Azcanio, Alfredo Vázquez Vigoa, José Emilio Fernández-Britto Rodríguez, Jorge Bacallao Galleste, Nelson Roselló Silva y Nélida María Cruz Álvarez

Centro de Referencia de Aterosclerosis de La Habana. Hospital Hermanos Ameijeiras. Ciudad de la Habana. Cuba.

La tolerancia alterada a la glucosa (TAG) y la glucemia de ayuno alterada (GAA) constituyen una etapa metabólica intermedia entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes mellitus, en la que el daño endotelial aterogénico está presente. El objetivo fue determinar si la GAA asociada o no a la TAG se correlaciona con el engrosamiento del complejo íntima-media como signo de aterosclerosis precoz, independientemente de otros factores de riesgo vasculares. Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal en 110 pacientes procedentes de la consulta de medicina interna, en los cuales se recogieron variables como peso, talla, circunferencia abdominal y presión arterial. A todos los pacientes se les realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa, cuantificación de colesterol, triglicéridos y eco-Doppler carotídeo con medida del grosor del complejo íntima-media. Los pacientes se dividieron en disglucémicos de ayuno, intolerantes a la glucosa oral, disglucémicos más intolerantes y controles. Se encontró que la hipertensión arterial estuvo presente en el 40% de los casos, la obesidad en el 32% y el tabaquismo en el 36%. Se hallaron 26 pacientes (23,6%) con GAA, 14 (12,7%) con TAG

y 18 (16,4%) en los que coexistían TAG y GAA. Se observó una asociación significativa entre edad ($p = 0,042$), TAG ($p = 0,03$) y GAA ($p = 0,010$) con el engrosamiento del complejo íntima-media. Se concluye que las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono del tipo de la GAA, con o sin TAG, la TAG y la asociación de TAG-GAA constituyen un factor determinante en la aparición de daño vascular aterogénico.

Palabras clave:
Tolerancia a la glucosa alterada. Glucemia de ayuno alterada. Complejo íntima-media. Aterosclerosis precoz.

IMPAIRED FASTING GLUCOSE ASSOCIATED OR NOT TO IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE AS A RISK MARKER IN SUBCLINIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) are an intermediate metabolic stage between normal glucose homeostasis and diabetes mellitus, in which atherogenic endothelial damage is present. The present study was to determine if IFG, associated or not with IGT, is related to the thickening of the intima-media complex, as an early atherosclerosis sign, regardless of other vascular risk factors. An observational, analytical and cross-sectional study was performed on 110 patients from internal medicine service, in which the following variables were measured: weight, height, abdominal circumference, and blood pressure. In all patients

Correspondencia: Dra. Y. Roselló Azcanio.
Centro de Referencia de Aterosclerosis de La Habana
Hospital Hermanos Ameijeiras.
San Lázaro, 701. Ciudad de la Habana. Cuba.
Correo electrónico: yamile.rosello@infomed.sld.cu

Recibido el 3 de septiembre de 2007 y aceptado el 30 de mayo de 2008.

we performed an oral glucose tolerance test, cholesterol and triglycerides levels, and carotid eco-Doppler with measurement of intima-media complex thickening. Patients were divided into IFG, IGT, IFG with IGT and controls. We found that hypertension was present in 40% of cases, obesity in 32%, and smoking in 36%. There were 26 patients (23.6%) with IFG, 14 patients (12.7%) with IGT, and 18 patients (16.4%) with both conditions. There was a significant association between age ($p = 0.042$), IFG ($p = 0.03$), and IGT ($p = 0.010$) with intima-media complex thickening. We conclude that carbohydrate metabolism disturbances, in isolation or in combination with IGT are a determinant factor in the appearance of atherogenic vascular damage.

Key words:

Impaired fasting glucose. Impaired glucose tolerance. Intima-media complex. Early atherosclerosis.

Introducción

La tolerancia alterada a la glucosa (TAG) y la glucemia de ayuno alterada (GAA) constituyen una etapa metabólica intermedia entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes. Estos estados metabólicos llamados actualmente prediabetes no causan síntomas clínicos por sí mismos, pero incrementan el riesgo de diabetes mellitus (DM) tipo 2. Si tomamos en cuenta que la diabetes es una de las enfermedades crónicas más costosas, que aumenta en proporciones epidémicas en el mundo, y eleva el riesgo de enfermedades isquémicas cardiovasculares, cerebrales, de miembros inferiores, de insuficiencia renal y de retinopatía diabética, se hace necesario profundizar en el estudio de estos estados metabólicos intermedios.

Se conoce que el daño vascular aterogénico comienza desde antes del diagnóstico de la diabetes, relacionado con las alteraciones fisiopatológicas que ocurren en la evolución natural de esta enfermedad, fundamentalmente la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina¹.

Fisiopatológicamente hay diferencias entre la GAA y la TAG cuando se presentan de forma aislada, predomina la disminución en la secreción de insulina y el aumento de la producción endógena de glucosa en la primera, mientras que los pacientes intolerantes tienen un déficit en el pico secretor inicial y tardío de insulina, pero cuando coexisten ambos estadios las alteraciones en el metabolismo son mayores^{2,3}.

Se ha comprobado el incremento del riesgo de un episodio coronario agudo cuando se compara a

pacientes con valores normales de glucemia con los que tienen una prediabetes⁴. Hay autores que plantean que la TAG es un factor de riesgo para mortalidad por enfermedades vasculares, a diferencia de la GAA⁵, y sin embargo, en otros estudios sí se ha relacionado con la ocurrencia de episodios postinfarto fatales⁶.

El estudio de las arterias carótidas mediante eco-Doppler es una técnica no invasiva que permite encontrar alteraciones ateroscleróticas precoces⁷.

El engrosamiento del complejo íntima-media está bien establecido como índice de atherosclerosis temprana y se ha correlacionado con enfermedades isquémicas cardiovasculares^{8,9} y cerebrovasculares¹⁰.

Basado en la posible asociación entre las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (GAA y/o TAG), con un incremento de lesiones vasculares expresadas por un engrosamiento del complejo íntima-media, nos motivamos a estudiar el comportamiento de la medida del complejo íntima-media en vasos carotídeos determinado mediante eco-Doppler como manifestación temprana de daño vascular aterogénico, y su relación con las alteraciones de la glucosa previas al diagnóstico de diabetes.

Material y método

Se trata de un estudio observacional, analítico, transversal, realizado en pacientes procedentes de la consulta de Medicina Interna del Hospital Hermanos Ameijeiras. El universo de estudio estuvo constituido por 400 pacientes atendidos durante los años 2005-2006. La muestra quedó constituida por 110 pacientes que reunieron los criterios de inclusión y que representaron el 27,5% del total. Se incluyó a pacientes con 18 o más años de edad, con antecedentes patológicos familiares de DM, antecedentes familiares y/o personales de hipertensión arterial (HTA), sobrepeso, obesos, dislipémicos y que dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Se excluyó a los pacientes que tuvieran condiciones intelectuales que les incapacitaran para ser entrevistados (demencia, esquizofrenia, afasia sensitiva y/o motora), con deformidades en columna cervical u otras anomalías físicas que les impidieran la realización del eco-Doppler de vasos carotídeos, pacientes que al realizarles la prueba de tolerancia a la glucosa oral como parte del estudio resultaran diagnosticados de DM de inicio y aquellos con antecedentes de daño macrovascular (ictus, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica).

Diseño

A todos los pacientes se les realizó entrevista y se cumplió el instrumento de recolección del dato primario. Los pacientes fueron medidos y pesados en la misma pesa con tallímetro, debidamente calibrado al inicio del estudio. Se realizó examen físico, obteniendo las cifras de presión arterial con esfigmomanómetro anaerobio. Se midió la cintura como la circunferencia abdominal en el ombligo (en centímetros). Todo lo

anterior lo realizó siempre el mismo investigador. Se realizaron determinaciones de glucemias, colesterol y triglicéridos séricos (TG) en el autoanalizador Hitachi 717. Los valores de referencia utilizados fueron: TG normales, 0,35-1,7 mmol/l (≤ 150 mg/dl); colesterol normal, 3,6-5,2 mmol/l (≤ 200 mg/dl).

Descripción de las técnicas aplicadas

– *Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTG).* En ayuno de 12 h se determinó la glucemia inicial administrándose por vía oral 75 g de dextrosa disueltos en 250 ml de agua y se midieron los valores de glucemia a las 2 h manteniendo al paciente en reposo.

– *Éco-Doppler carotídeo.* Se realizó a todos los pacientes un eco-Doppler de ambas arterias carótidas en posición supina con hiperextensión del cuello usando un equipo de ultrasonido Aloka 4000 y transductor lineal de 7,5 MHz y realizado siempre por el mismo especialista en radiología. Se estudiaron 4 cm de ambas arterias carótidas comunes, bulbo y 1 cm de arterias carótida interna y externa, midiendo el grosor del complejo íntima-media. Al 10% de los pacientes estudiados se le repitió el eco-Doppler carotídeo con una diferencia de 3 semanas, y se encontraron resultados similares en el 98% de los estudios.

Según el resultado de la PTG los pacientes fueron divididos en 4 grupos: GAA, TAG, GAA-TAG y pacientes sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa (controles). Se compararon los resultados del eco-Doppler carotídeo en los 4 grupos.

Definiciones

Se consideró que el paciente estaba en normopeso cuando tenía un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 24,9 kg/m², sobrepeso cuando el IMC estaba entre 25 y 29,9 kg/m² y obesos si su IMC era ≥ 30 kg/m². La circunferencia abdominal se definió como patológica en el varón cuando fue mayor de 102 cm, y en la mujer de 88 cm.

Se estableció como GAA los valores de glucemia de ayuno entre 5,6 y 6,9 mmol/l; TAG una glucemia de ayuno menor de 5,6 mmol/l, y a las 2 h entre 7,8 y 11 mmol/l; GAA/TAG a los valores de glucemia de ayuno entre 5,6 y 6,9 mmol/l, y a las 2 h entre 7,8 y 11 mmol/l; controles una glucemia de ayuno menor de 5,6 mmol/l, y a las 2 h menor de 7,8 mmol/l^{11,12}.

– *Complejo íntima-media patológico.* Se midió el espesor desde la capa superior de la media hasta la superficie luminal de la íntima, considerándolo patológico cuando era $\geq 1,1$ mm¹³.

– *Variables clínicas.* IMC: peso en kilogramos dividido entre la talla en metros al cuadrado; HTA: cifras de PA ≥ 140 -90 mmHg¹⁴.

– *Variables de etiología y factores de riesgo.* Se consideraron de forma cualitativa si o no según su presencia o ausencia, respectivamente: HTA, diagnóstico referido y/o constatado en un documento médico, usando tratamiento hipotensor y medidas no farmacológicas; DM, historia de la enfermedad, tratamiento con dieta o hipoglucemiantes orales o insulina; fumador según referencia; dislipemia, historia referida o constatada en documento médico y/o tratada por un médico (colesterol total $> 5,2$ mmol/l, o colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad $\geq 3,4$ mmol/l, o colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad $< 1,04$ mmol/l, o triglicéridos $> 2,3$ mmol/l); cardiopatía isquémica precoz, antecedentes recogidos mediante entrevista a familiares de primera línea (padre y madre) con infarto de miocardio, muerte de causa cardiovascular, angina o insuficiencia cardíaca antes de los 55 años de edad.

Análisis estadístico

El procesamiento de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS 15. Se ajustó un modelo lineal que consistió en un análisis de la varianza de 2 vías con interacciones y con covariantes. Los efectos principales en el análisis fueron la condición de GAA y la prueba de TAG. Las covariantes controladas fueron la edad, la PA sistólica, la PA diastólica y el hábito de fumar. La variable dependiente fue el grosor del complejo íntima-media. Se utilizó un modelo lineal general multivariado para evaluar el efecto de una serie de factores principales (más sus interacciones) y de covariantes sobre las mediciones del complejo íntima-media en ambas carótidas simultáneamente. Para ello se tomó como criterio el estadígrafo de la lambda de Wilks con su distribución F asintótica. Además, se estimaron los valores medios ajustados para la edad en los grupos determinados por los efectos principales.

Resultados

De un total de 400 pacientes adultos, se estudió un grupo de 110 que reunieron los criterios de inclusión y que representaron el 27,5% del total de casos atendidos en consulta.

En la tabla 1 se exponen las características generales de la muestra donde la edad promedio fue 53,3 años, con predominio del sexo femenino y color de piel blanco. La mayoría de los pacientes eran obesos o se encontraban en sobrepeso, con aumento patológico del índice de cintura. El valor máximo del complejo íntima-media se encontró en la carótida izquierda; pensamos que la posición anatómica de esta arteria podría favorecer las lesiones vasculares precoces.

Tabla 1. Características basales de los participantes en el estudio (n = 110)

Características	N (%)
Edad media (años)	53,3
Sexo masculino, n (%)	41 (37,3)
Color de la piel, n (%)	
Blanca	63 (56,4)
Negra	25 (21,8)
Mestiza	24 (21,8)
IMC (kg/m ²)	27,6 \pm 5,37
Cintura (cm)	93,4 \pm 13,45
Varones (promedio)	91,07
Mujeres (promedio)	97,32
PA mmHg (L)	
Sistólica	134 \pm 9,7
Diastólica	83 \pm 11,6
Glucemia de ayuno (mmol/l)	5,25 \pm 0,93
Glucemia a las 2 h (mmol/l)	6,7 \pm 1,81
Colesterol medio (mmol/l)	5,1 \pm 1,10
Triglicéridos medios (mmol/l)	1,3 \pm 0,99
CIM carotídeo izquierdo (mm)	0,61 \pm 0,42
CIM carotídeo derecho (mm)	0,58 \pm 0,46

CIM: complejo íntima-media; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

Tabla 2. Factores de riesgo en la muestra (n = 110)

Factores de riesgo	N (%)
Tabaquismo	40 (36,4)
Sobrepeso	39 (35,5)
Obesos	36 (32,7)
HTA	45 (40,9)
Antecedentes familiares de HTA	80 (72,7)
Antecedentes familiares de DM	56 (50,9)
Antecedentes familiares de CI precoz	24 (21,8)

CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

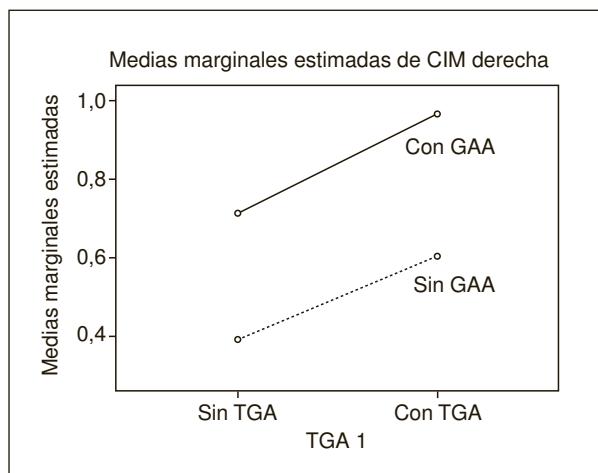


Figura 1. Relación entre engrosamiento del complejo íntima-media (CIM) y la presencia de glucemia de ayuno alterada (GAA) y tolerancia alterada a la glucosa (TAG) en carótida derecha (n = 110 pacientes).

En la tabla 2 se expresa la incidencia de los factores de riesgo que se detectaron en los pacientes estudiados: el 36,4% de éstos era fumador; el sobrepeso y la obesidad se presentaron en dos tercios

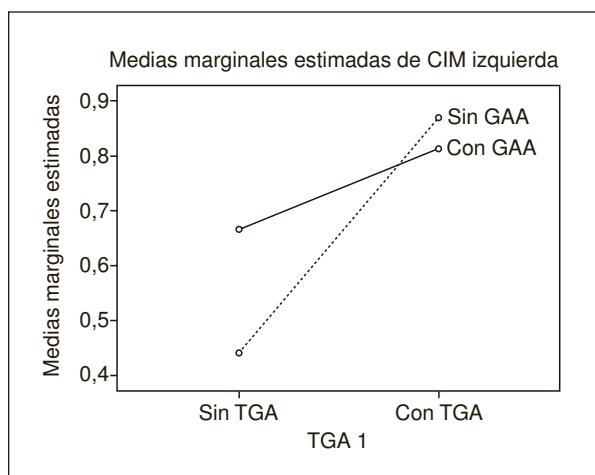


Figura 2. Relación entre engrosamiento del complejo íntima-media (CIM) izquierda y la presencia de glucemia de ayuno alterada (GAA) y tolerancia alterada a la glucosa (TAG) en carótida izquierda (n = 110 pacientes).

de los casos investigados, y la HTA resultó ser el factor de riesgo más frecuente.

En las figuras 1 y 2 se muestra cómo el grosor del complejo íntima-media de ambas carótidas era más alto en los pacientes con disglucemia, independientemente de estar asociada o no a la TAG.

En la tabla 3 se resume la significación de las covariables edad, PA sistólica, PA diastólica y el consumo de tabaco mediante el estadígrafo lambda de Wilks, sobre el engrosamiento del complejo íntima-media de ambas carótidas.

Discusión

La distribución según el color de la piel refleja un predominio en blancos, lo que concuerda con las características demográficas de la población cubana según el último censo poblacional; sin embar-

Tabla 3. Efecto de las covariables sobre el engrosamiento del complejo íntima-media (CIM). Contrastes multivariados

Efecto		Valor	F	Significación
Intersección	Lambda de Wilks	0,990	0,464	0,630
Edad	Lambda de Wilks	0,935	3,282	0,420
PAS	Lambda de Wilks	0,998	0,089	0,915
PAD	Lambda de Wilks	0,993	0,327	0,722
TAG	Lambda de Wilks	0,886	6,026	0,003
Disglucemia de ayuno	Lambda de Wilks	0,906	4,855	0,010
Fumador	Lambda de Wilks	0,982	0,294	0,939
TAG-disglucemia de ayuno	Lambda de Wilks	0,991	0,447	0,641
TAG-fumador	Lambda de Wilks	0,991	0,222	0,926
Disglucemia de ayuno-fumador	Lambda de Wilks	0,944	1,372	0,245
TAG-disglucemia de ayuno	Lambda de Wilks	0,994	0,281	0,755

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TAG: tolerancia alterada a la glucosa.

go, en cuanto a la distribución por sexo, predominaron las mujeres quizás porque solicitan atención médica con mayor frecuencia^{15,16}.

Según estadísticas publicadas por la American Heart Association, el 31,4% de la población americana tiene obesidad, lo cual representa 66 millones de personas, con una prevalencia que aumentó de 20,6 en los años 1988-1994 a 30,2 en los años 2001-2004. Al evaluar la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso se obtuvo un 66% en adultos mayores de 20 años (140 millones de personas)¹⁷.

En el presente estudio se observó que el 68% de los pacientes tenía un IMC promedio por encima de los valores considerados normales, un 35,5% de sobrepeso y un 32,7% de obesos, que está en correspondencia con la bibliografía revisada, en la que se plantea que la obesidad constituye actualmente una pandemia, no sólo en países desarrollados sino también en aquellos con economías emergentes o en desarrollo.

Con el seguimiento del grupo de estudio The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) se corroboró que un incremento de 1 kg/m² del IMC se asocia a aumento de 2,5 a 7,5 μm del endotelio, pero en personas mayores de 45 años no se detectaron resultados iguales¹⁸.

Aunque el IMC se relaciona con riesgo vascular aumentado, la medición de la grasa visceral mediante la circunferencia abdominal o la relación cintura-cadera se asocia a un mayor índice pronóstico en cuanto al riesgo vascular, además de ser un dato fácilmente obtenible por el examen físico. En los países de América Latina que participaron en el estudio INTEHEART, la obesidad abdominal fue el factor de riesgo poblacional más importante para infarto agudo de miocardio¹⁹.

Nosotros encontramos que el promedio de la cintura en los varones fue de 97,32 cm por debajo de los valores considerados normales; no así en las mujeres, en las cuales fue de 91,07 cm por encima de las cifras que se dan como de riesgo (mayores de 88 cm).

En la definición de la Federación Internacional de Diabetes se plantea que la medición de la cintura se debe realizar según la población estudiada, pero en nuestro país no hay reportes de mediciones de la circunferencia abdominal, por lo que nos basamos en los criterios del Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program (ATP III-NCEP) que definen como patológica la cintura ≥ 103 cm en varones y 88 cm en mujeres^{20,21}. Pérez et al identificaron en una población de colombianos que el punto de más alta sensibilidad (83,7%) y de especificidad (84,8%) de medi-

ción de cintura fue de 88 cm en relación con la presencia de factores de riesgos cardiovasculares^{22,23}.

Los pacientes de esta investigación presentan un alto porcentaje de factores de riesgo, ya que éstos constituyen criterios de inclusión en el estudio para la realización de la prueba de sobrecarga de glucosa.

Un estudio que relacionó el consumo de cigarrillos con el engrosamiento del complejo íntima-media de arterias carótidas, demostró que el aumento del grosor íntima-media estaba en relación lineal con la exposición al tabaco, aun en los fumadores pasivos²⁴.

Otros autores plantean que el cigarro afecta la morfología arterial carótidea, por lo que solamente no se debe estudiar el complejo íntima-media²⁵, así como que es en la arteria carótida interna donde los cambios vasculares aterogénicos son mayores²⁶. En nuestra serie se encontró que la tercera parte de los pacientes eran fumadores (36,4%).

La prevalencia de la TAG y la GAA varía considerablemente de acuerdo con la región geográfica y las características étnicas. Varios autores recogen que aunque la TAG aumenta con la edad, es más frecuente en las mujeres mayores de 55 años, mientras que la GAA es el doble de frecuente en los varones de igual edad²⁷.

En la bibliografía hay controversia entre la GAA y la TAG en cuanto al riesgo de aterosclerosis, la progresión a diabetes o la ocurrencia de episodios cardiovasculares. El estudio Hoorn encontró que con glucemias mayores de 6,1 mmol/l aumentó el riesgo coronario, así como en aquellos que desarrollaron diabetes durante el seguimiento²⁸, y el DCCT/EDIT²⁹ demostró que los pacientes sometidos a tratamiento intensivo con menores cifras de glucemia, tenían menos complicaciones cardiovasculares. Nielson y Lange³⁰ hallaron que la GAA se asoció a un incremento lineal del riesgo de ingresos y diagnóstico de insuficiencia cardíaca a partir de cifras de 5,3 mmol/l.

El grupo de estudio DECODE encontró que los pacientes con TAG tenían más riesgo de muerte cardiovascular que los pacientes con GAA⁵. Igual hallazgo se comunicó por el DECODA, donde la GAA sí se asoció a la mortalidad, pero desaparecía después de ajustar otros factores²⁵.

En nuestro estudio la glucemia de ayuno demostró asociación con signos de aterosclerosis subclínica carótidea, independientemente de la presencia de intolerancia a la glucosa. Un hallazgo interesante es que los pacientes con TAG presentaron un mayor engrosamiento en la carótida izquierda, quizás relacionado con factores anatómicos.

Siempre que se estudia la pared vascular en una población con factores de riesgo, como la de esta serie, se deben analizar otras covariables que puedan falsear los resultados.

Se estudió la edad, la PA sistólica, la PA diastólica y el consumo de tabaco, con un modelo lineal general multivariado, encontrando que excepto la edad, que presenta un efecto significativo, ninguna otra variable interfiere en el efecto que tiene la glucemia sobre la pared vascular.

Se concluye que la disglucemia puede considerarse un marcador de riesgo para la aterosclerosis carotídea subclínica, y su efecto es independiente de la presencia de TAG, lo cual impone plantearse estrategias de intervención para disminuir el daño ya establecido en estas etapas intermedias antes del diagnóstico de la DM.

Bibliografía

1. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;347:1342-9.
2. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 1999;48:2197-203.
3. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med.* 2000;17:433-40.
4. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1129-34.
5. DECODE Study Group; on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality. Comparison of Fasting and 2-Hour Diagnostic Criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161:397-405.
6. Kabagambe EK, Baylin A, Campos H. Nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica: modifiable risk factors, population-attributable risks, and adherence to dietary guidelines. *Circulation.* 2007;115:1075-81.
7. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999;22:99-111.
8. Burke GL, Evans GW, Riley WA. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 1995;26:386-91.
9. Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
10. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96:1432-7.
11. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
12. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:3160-7.
13. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Salido L, Guzmán G, Tomás JP, et al. Asociación de la disfunción endotelial y el grosor mediointimal carotídeo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:546-54.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289:2560-72. [Erratum, *JAMA.* 2003;290:197.]
15. Oficina Nacional de Estadísticas. Censo de población y viviendas 2002. Informe Nacional. Disponible en: http://www.cubagob.cu/otras_info/censo/index.htm
16. Rosamond W, Flegel K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007;115:69-171.
17. Stevens J, Juhaeri C, Cai J, Evans G. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness. *Obes Res.* 2002;10:1000-7.
18. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al, for the INTERHEART Investigators in Latin America Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America. The INTERHEART Latin American Study. *Circulation.* 2007;115:1067-74.
19. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
21. Pérez M, Casas JP, Cubillos-Garzón LA, Serrano NC, Silva F, Morillo CA, et al. Using waist circumference as a screening tool to identify Colombian subjects at cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10:328-35.
22. García RG, Cifuentes AE, Caballero RS, Sánchez L, López-Jaramillo P. A proposal for an appropriate central obesity diagnosis in Latin American population. *Int J Cardiol.* 2006;110:263-4.
23. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez Roux A, Evans G, MacGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA.* 1998;279:119-24.
24. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke.* 2004;35:2150-4.
25. Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Balkau B, Iwamoto Y, et al; the International Diabetes Epidemiology Group, the DECODE Study Group. Comparison of the fasting and the 2-hour glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia.* 2000;43:1470-5.
26. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K; for the DECODE Study Group. Age and sex specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. En: Proceedings of the 37th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group, 2002. Oxford, UK: European Diabetes Epidemiology Group; 2002.
27. De Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 1998;21:1686-90.
28. Rijkenkhuizen J, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer C, Dekker JM. High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes. The Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2007;30:332-6.
29. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
30. Nielson C, Lange T. Blood glucose and heart failure in nondiabetic patients. *Diabetes Care.* 2005;28:607-11.