

Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo

I. Vicente^a, C. Lahoz^b, M. Taboada^a, F. Laguna^b, F. García-Iglesias^b y J. M. Mostaza Prieto^b

^a Centro de Salud Fuencarral. Madrid. ^b Unidad de Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos III. Madrid.

Introducción. Los pacientes diabéticos presentan una elevada morbimortalidad cardiovascular. El índice tobillo-brazo (ITB) es un método sencillo, barato y reproducible para detectar la existencia de enfermedad vascular periférica y mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular en esta población. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la prevalencia de un ITB bajo y de un ITB patológico en pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 60 años y conocer los factores que se asocian con su presencia. **Pacientes y métodos.** Fueron estudiados 1.360 sujetos de entre 60 y 79 años de edad, 213 de ellos diabéticos, sin clínica de claudicación intermitente, que accedieron de forma voluntaria a realizarse un ITB en su Centro de Salud. A todos ellos se les determinaron sus factores de riesgo cardiovascular. Se consideró un ITB bajo a un valor $<0,9$ y un ITB patológico a un valor $<0,9$, $\geq 1,4$ o incompresible. **Resultados.** La prevalencia de un ITB bajo en pacientes con y sin diabetes fue del 11,3% y del 4,3% y la de un ITB patológico del 18,8% y del 7%, respectivamente. Los factores que se asociaron con un ITB bajo o patológico en la población diabética fueron el sexo, la edad, los años de evolución de la diabetes, el tratamiento antidiabético recibido y la presencia o no de enfermedad vascular en otro territorio. En el análisis multivariante sólo la edad (OR: 1,15; IC 95%: 1,04-1,27) y los años de evolución de la diabetes (OR: 1,05; IC 95%: 1,01-1,10) permanecieron significativos. La prevalencia de un ITB patológico fue similar en sujetos diabéticos sin enfermedad cardiovascular que en pacientes no diabéticos con enfermedad cardiovascular previa. **Conclusión.** La prevalencia de un ITB bajo o patológico es elevada en los pacientes diabéticos, siendo dependiente de la edad, los años de evolución de la diabetes y la presencia de enfermedad vascular a nivel coronario o cerebral.

PALABRAS CLAVE: índice tobillo-brazo, diabetes mellitus tipo 2, arteriopatía periférica, enfermedad cardiovascular.

Vicente I, Lahoz C, Taboada M, Laguna F, García-Iglesias F, Mostaza Prieto JM. Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo. Rev Clin Esp. 2006;206(5):225-9.

Ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus: prevalence and risk factors

Introduction. Diabetic patients have a high cardiovascular morbidity and mortality rate. Ankle brachial index (ABI) is an available, straightforward and reproducible method for the detection of peripheral vascular disease and for improving risk stratification in this population. The objective of our study was to evaluate the prevalence of a low and a pathological ABI in type 2 diabetics older than 60 years and to study the risk factors associated with its development.

Patients and methods. 1,360 subjects between 60 and 79 years, 213 of them diabetics, without symptoms of intermittent claudication and who gave their consent to have an ABI measurement in their primary care center were included in the study. Cardiovascular risk factors were evaluated in all participants. An ABI <0.9 was considered low and a value <0.9 , ≥ 1.4 or non-compressible was considered pathological.

Results. Prevalence of a low ABI in subjects with or without diabetes was 11.3% and 4.3% and prevalence of a pathological ABI was 18.8% and 7%, respectively. Factor associated with a low or pathological ABI were gender, age, duration of diabetes, the type of antidiabetic treatment and the presence of vascular disease in another vascular bed. After multivariate adjustment, only age (OR: 1.15; 95% CI: 1.04-1.27) and duration of diabetes (OR: 1.05; 95% CI: 1.01-1.10) continue being significant. The prevalence of a pathological ABI did not differ between diabetics without vascular disease and non-diabetics with previous cardiovascular disease.

Conclusion. The prevalence of a low or pathological ABI is elevated in diabetic subjects and relates with age, duration of diabetes and the presence of vascular disease in another vascular bed.

KEY WORDS: ankle-brachial index, type 2 diabetes mellitus, peripheral artery disease, cardiovascular disease.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con una beca de la Fundación para el Fomento y Desarrollo de la Investigación Clínica.

Correspondencia: J. M. Mostaza Prieto.
Unidad de Arteriosclerosis.
Hospital Carlos III.
C./ Sinesio Delgado, 10
28029 Madrid.
Correo electrónico: jmostaza.hciii@salud.madrid.org
Aceptado para su publicación el 18 de noviembre de 2005.

Introducción

La diabetes se asocia con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, cerebrovascular y de arteriopatía periférica y con un mayor riesgo de muerte cardiovascular¹. Además de presentar una mayor prevalen-

cia de arteriosclerosis, la elevada mortalidad cardiovascular de esta población se debe a su peor pronóstico después de una complicación coronaria, tanto a corto como a medio plazo^{2,3}. Todo ello pone de relieve la trascendencia de establecer una adecuada prevención cardiovascular en este colectivo.

Un diagnóstico precoz de la existencia de enfermedad vascular en sujetos diabéticos asintomáticos podría incrementar el grado de atención sobre la presencia de factores de riesgo cardiovascular, favorecer la adopción de estrategias preventivas enérgicas dirigidas a su control y establecer medidas encaminadas a diagnosticar la presencia de arteriosclerosis en otros territorios, reduciendo así el riesgo de complicaciones vasculares. Esto es especialmente relevante en una población donde la enfermedad coronaria frecuentemente es oligosintomática⁴.

El índice tobillo-brazo (ITB) es una técnica sencilla y accesible para detectar la presencia de enfermedad arterial obstructiva de miembros inferiores. Diversos estudios han demostrado que un valor reducido, generalmente inferior a 0,9, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones vasculares y de muerte⁵. Su realización sistemática permitiría identificar a aquellos sujetos de muy alto riesgo que se beneficiarían de un control más estricto de sus factores de riesgo y de una búsqueda exhaustiva de enfermedad vascular asintomática en otros territorios⁶.

En el presente estudio se evaluó la prevalencia de un ITB bajo o patológico en pacientes diabéticos que acuden a consultas de Atención Primaria y los factores que se asocian con su presencia.

Pacientes y métodos

Fueron incluidos todas aquellas personas de entre 60 y 79 años de edad sin diagnóstico previo de enfermedad arterial periférica de miembros inferiores ni clínica sugestiva de claudicación intermitente (dolor en glúteos o gemelos al caminar) que acudieron por cualquier motivo al Centro de Salud de Fuencarral (Madrid) desde abril del 2003 hasta enero del 2004 y dieron su consentimiento voluntario para participar en el estudio. Se evaluaron 1.360 sujetos a los que se les realizó una breve historia clínica y exploración física en la cual fueron determinados sus factores de riesgo cardiovascular. A su vez se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de glucosa, lípidos y lipoproteínas mediante métodos enzimáticos colorimétricos.

Se consideraron diabéticos a aquellos individuos que recibían tratamiento con antidiabéticos orales o insulina y a los que tenían una glucemia basal superior a 126 mg/dl en la analítica practicada además de en cualquier otra analítica previa. Los sujetos con un diagnóstico de diabetes mellitus tipo I fueron excluidos del análisis. El diagnóstico de síndrome metabólico se realizó de acuerdo a los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) en su documento *Adult Treatment Panel* (ATP) III⁷.

Para la determinación del ITB se utilizó un eco-doppler portátil bidireccional de 8 MHz y un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. Se midió la presión arterial sistólica (PAS) en la arteria tibial posterior y pedia de ambos miembros inferiores y en la arteria braquial de ambos miembros superiores. El valor del ITB para cada uno de los miembros inferiores fue el resultado de dividir la mayor PAS obtenida en cada miembro inferior, tibial posterior o pedia por la PAS

mayor en cualquiera de los miembros superiores. El valor del miembro con un menor ITB fue el utilizado para cada paciente. Se consideró bajo un ITB < 0,9. Además se consideró patológico un ITB < 0,9, ≥ 1,4 o incompresible de acuerdo con recientes datos que indican que un ITB ≥ 1,4 o incompresible se asocia con un riesgo de mortalidad cardiovascular similar al de sujetos con un ITB < 0,9⁸.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Carlos III.

Estudio estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media (desviación estándar) y las cualitativas como porcentaje. Las comparaciones entre las variables cuantitativas se realizaron mediante el test de la «t» de Student y las de las variables cualitativas mediante el test de la χ^2 . Para evaluar los factores asociados con un ITB patológico (variable dependiente) se utilizó un modelo de regresión logística múltiple utilizando como variables independientes a la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, la presencia de hipertensión arterial (HTA), los años de evolución de la diabetes y las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y triglicéridos, las cuales fueron introducidas en el modelo por pasos sucesivos hacia adelante. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS, versión 9.0 para Windows.

Resultados

Participaron en el estudio 1.360 sujetos, de los cuales 213 eran diabéticos. Las características de los diabéticos y de la población no diabética pueden observarse en la tabla 1. La media del ITB en los pacientes diabéticos fue de 1,07 (0,12); rango: 0,40-1,73. Veinticuatro de ellos presentaron un ITB < 0,9 (11,3%) y 16 un ITB > 1,4 o incompresible; por tanto 40 (18,8%) tuvieron un ITB patológico. La prevalencia de un ITB bajo y de un ITB patológico en la población no diabética fue del 4,3% y del 7%, respectivamente

TABLA 1
Características clínicas y concentración de lípidos y lipoproteínas de los diabéticos y de la población no diabética

	No diabéticos (n = 1.147)	Diabéticos (n = 213)	P
Varones	414 (36,1%)	93 (43,7%)	0,022
Edad	69,4 (5,3)	70,4 (5,3)	0,018
IMC (kg/m ²)	28,9 (4,4)	30,1 (4,3)	0,001
Perímetro abdominal cm	106 (10)	108 (10)	0,004
Fumadores	118 (10,3%)	27 (12,7%)	NS
Hipertensión arterial	540 (47,1%)	139 (65,3%)	<0,001
Enfermedad coronaria o cerebrovascular	90 (7,8%)	32 (15%)	0,001
S. metabólico	320 (27,9%)	169 (79,5%)	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	217 (37)	198 (37)	<0,001
Colesterol-HDL(mg/dl)	59 (14)	53 (13)	<0,001
Colesterol-LDL(mg/dl)	135 (33)	119 (32)	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	115 (59)	135 (112)	<0,001

Variables cuantitativas; entre paréntesis la desviación estándar. IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NS: no significativo.

($p < 0,001$ para ambos). Las características clínicas de los participantes diabéticos en función de si presentaban o no un ITB bajo o patológico pueden observarse en la tabla 2 y la concentración de lípidos y lipoproteínas en la tabla 3. Los sujetos con un ITB bajo o patológico fueron con más frecuencia varones, tenían una mayor edad, recibían más frecuentemente tratamiento con antidiabéticos orales o insulina y un mayor porcentaje de ellos presentaba enfermedad cardiovascular. Se realizó un análisis multivariante para evaluar los factores que se asociaban con un ITB patológico en el que se incluyó a la edad, el sexo, los años de evolución de la diabetes, el tratamiento antidiabético, el tabaquismo, la presencia de HTA y la concentración de c-LDL, c-HDL y triglicéridos. Los únicos factores que continuaron asociándose con la presencia de un ITB patológico fueron la edad (OR: 1,15; IC 95%: 1,04-1,27) y los años de evolución de la diabetes (OR: 1,05; IC 95%: 1,01-1,10).

La media de años transcurridos desde el diagnóstico de la diabetes fue de 8,9 años para el total de la población, 8,5 años en los sujetos con un ITB normal y 11,5 años en aquellos con un ITB patológico. En la figura 1 puede observarse la relación entre el ITB bajo y el ITB patológico en función de los años de evolución de la diabetes por encima o debajo de la mediana (más o menos de 5 años de evolución). La prevalencia de un ITB bajo y patológico fue del 5,5% y 11% en los sujetos con menos de cinco años de evolución de diabetes y del 8,9% y 17,8% para los sujetos con una evolución superior a 5 años, respectivamente. Setenta y un participantes (33,3%) recibían tratamiento únicamente con dieta, 105 (49,2%) con antidiabéticos orales y 37 (17,3%) con insulina, con o sin antidiabéticos orales. En la figura 2 puede verse la

TABLA 2
Características clínicas de 213 participantes diabéticos con ITB normal, ITB bajo e ITB patológico

	ITB normal (n = 173)	ITB bajo (n = 24) (11,3%)	ITB patológico (n = 40) (18,8%)
Varones	68 (39%)	16 (67%)*	25 (62,5%)*
Edad	70 (5)	73 (5)**	72 (5)**
IMC kg/m ²	30,1 (4)	29,5 (4)	30 (5)
Perímetro abdominal cm	108 (10)	108 (8)	108 (10)
Fumadores	22 (12,7%)	2 (8,3%)	5 (12,5%)
Hipertensión arterial	110 (63,6%)	19 (79,2%)	29 (72,5%)
S. metabólico	138 (79,8%)	18 (75%)	31 (77,5%)
PAS mmHg	148 (20)	147 (25)	149 (28)
PAD mmHg	82 (10)	79 (13)	79 (14)
Tratamiento antihipertensivo	102 (59%)	19 (79,2%)	27 (67,5%)
Enfermedad coronaria o cerebrovascular	17 (9,8%)	12 (50%)**	15 (37,5%)**
Tratamiento hipoglucemiantes†			
Tratamiento dieta	66 (38,1%)	4 (16,7%)*	5 (12,5%)**
Tratamiento ADO	79 (45,7%)	15 (62,5%)*	26 (65%)**
Tratamiento insulina	28 (16,2%)	5 (20,8%)*	9 (22,5%)**

Las cifras entre paréntesis en las variables cuantitativas indican la desviación estándar. * $p < 0,05$ frente a grupo con ITB normal. ** $p < 0,01$ frente a grupo con ITB normal. † Diferencias en la distribución de tratamientos para la diabetes entre los tres grupos; ITB: índice tobillo-brazo; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ADO: antidiabéticos orales.

TABLA 3
Concentración de lípidos y lipoproteínas en 213 participantes diabéticos con ITB normal, ITB bajo e ITB patológico

	ITB normal (n = 173)	ITB bajo (n = 24)	ITB patológico (n = 40)
Colesterol total (mg/dl)	197 (35)	208 (50)	200 (46)
Colesterol-HDL (mg/dl)	53 (13)	51 (8)	52 (12)
Colesterol-LDL (mg/dl)	119 (31)	124 (36)	120 (35)
Triglicéridos (mg/dl)	131 (94)	182 (217)	153 (170)
Tratamiento hipolipemiante (%)	59 (34,1%)	6 (25%)	9 (22,5%)

Las cifras entre paréntesis en las variables cuantitativas indican la desviación estándar. ITB: índice tobillo-brazo; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

prevalencia de un ITB patológico en función del tratamiento. Como puede observarse, una cuarta parte de los pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina presentan un ITB patológico frente a tan solo un 7% de los diabéticos que eran tratados únicamente con dieta ($p = 0,005$).

Se evaluó también la prevalencia de un ITB patológico en pacientes con y sin diabetes en función de si presentaban o no enfermedad cardiovascular (fig. 3). En los sujetos sin diabetes ni enfermedad cardiovascular la prevalencia fue del 6,2%, en los diabéticos sin enfermedad vascular del 13,8%, en los no diabéticos con enfermedad cardiovascular del 15,6% y en los diabéticos que además presentaban enfermedad vascular del 47% ($p < 0,001$). Los resultados fueron similares al considerar exclusivamente a los sujetos con un ITB bajo.

Discusión

Nuestros datos demuestran que los pacientes diabéticos tienen una elevada prevalencia de un ITB bajo y de un ITB patológico muy superior a la de los sujetos no diabéticos. Dicha prevalencia, sin embargo, no puede considerarse como poblacional dado que fueron intencionadamente excluidos los sujetos con sos-

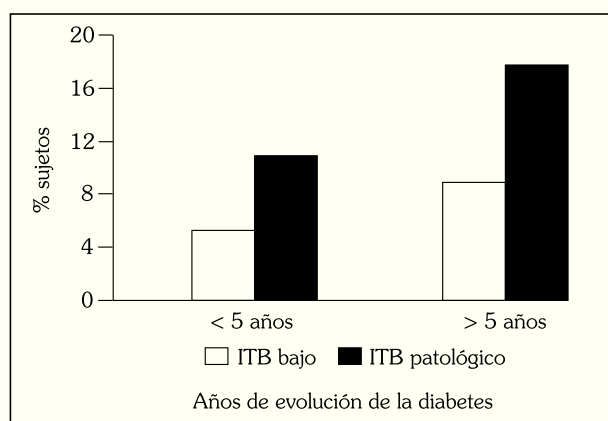


Fig. 1. Prevalencia de un índice tobillo-brazo bajo y patológico en función de los años de evolución de la diabetes.

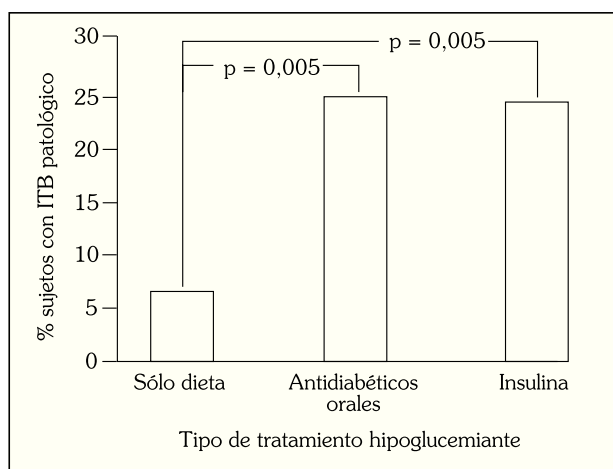


Fig. 2. Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el tipo de tratamiento hipoglucemiante recibido: dieta, anti-diabéticos orales o insulina.

pecha clínica de claudicación intermitente y que existía un claro sesgo de selección al ser incluidos en el estudio únicamente aquellos individuos que decidieron participar de forma voluntaria. De hecho, la prevalencia de un ITB bajo en estudios poblacionales en diabéticos suele ser mayor, entre un 16% y un 29%, en función de la edad, el sexo y el tiempo de evolución de la diabetes^{9,10}. En nuestro estudio esta prevalencia fue mayor en varones, a edades más avanzadas, en los sujetos que seguían tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, lo que traducía una enfermedad mas evolucionada, y en los que presentaban enfermedad cardiovascular en otro territorio. No hemos encontrado, sin embargo, que los factores de riesgo clásico, como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la concentración de c-LDL y de c-HDL, se asociaran con la presencia de un ITB patológico. Esto es probablemente debido a un inadecuado tamaño muestral y al carácter transversal de nuestro estudio.

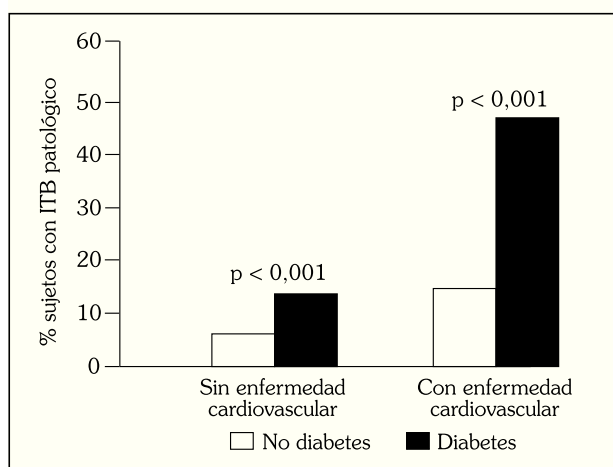


Fig. 3. Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico en función de la presencia o no de diabetes y de la presencia o no de enfermedad cardiovascular en los 1.360 participantes en el estudio.

Los pacientes con ITB bajo y patológico, debido a la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular conocida, 37,5% frente a 9,8% en sujetos con ITB normal, tendrían un mejor control de sus factores de riesgo. Por este motivo el porcentaje de fumadores es menor en este grupo y el de sujetos en tratamiento antihipertensivo mayor. Los diabéticos con ITB patológico tuvieron una concentración de c-LDL similar a la de los sujetos con un ITB normal a pesar de que la proporción de individuos en tratamiento hipolipemiente fue mayor. El c-LDL no es, sin embargo, un factor de riesgo para el desarrollo de arteriopatía periférica en varios estudios^{11,12}. Tampoco la presencia de síndrome metabólico se asoció con una mayor prevalencia de ITB anormal en nuestra población. Datos similares referidos a enfermedad coronaria han sido encontrados en Estados Unidos en el Segundo Examen Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), donde se observó que la presencia del síndrome metabólico en diabéticos no se asociaba con una mayor tasa de mortalidad cardiovascular o de mortalidad por cualquier causa¹³.

La mitad de los sujetos con un ITB patológico presentaba enfermedad vascular a nivel coronario o cerebrovascular, lo que indica el potencial de esta prueba para la identificación de sujetos asintomáticos candidatos a la búsqueda de enfermedad coronaria o carotídea subclínicas. En el estudio DIAD, un 22% de diabéticos sin enfermedad coronaria conocida ni clínica sospechosa presentaba defectos de perfusión miocárdica. Esta frecuencia es muy superior en los diabéticos con enfermedad arterial periférica^{4,14}. De hecho, la *American Diabetes Association*⁶ aconseja que se realice una búsqueda activa de enfermedad coronaria en los diabéticos con arteriopatía periférica, recomendando la realización sistemática de un ITB para mejorar la estratificación del riesgo en esta población¹⁵.

Los sujetos diabéticos sin enfermedad cardiovascular presentaron una prevalencia de ITB bajo y de ITB patológico similar a la de los sujetos no diabéticos con enfermedad coronaria o cerebrovascular. Estos datos son similares a los encontrados en estudios que evalúan el riesgo prospectivo de eventos en pacientes con o sin diabetes en función de la presencia o no de enfermedad coronaria¹⁶. El reconocimiento de la diabetes como equivalente de riesgo coronario ha sido fuente de polémica. Si bien algunos estudios han demostrado claramente este hecho, lo que ha llevado al NCEP a admitir a la diabetes como equivalente de riesgo coronario⁷, otros estudios indican que el riesgo coronario de los diabéticos es menor que el de los sujetos en prevención secundaria¹⁷. Esta discrepancia se ha puesto en relación con diferencias en las características de la población seleccionada y en el diseño del estudio.

Concluimos que las prevalencias de un ITB bajo y de un ITB patológico son elevadas en los pacientes diabéticos, relacionándose con la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la diabetes y la presencia de arteriosclerosis en otros territorios vasculares. Su determinación sistemática en esta población permitiría identi-

car a aquellos individuos de alto riesgo candidatos a un control mas enérgico de sus factores de riesgo y candidatos a una búsqueda activa de enfermedad vascular a nivel coronario y carotídeo.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;16(2):434-44.
2. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA myocardial infarction register study group. *Diabetes Care*. 1998;21(1):69-75.
3. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolín M. Rate and mode of death during five years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1998;15(4):308-14.
4. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1954-61.
5. Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, Castillo J, González-Juanatey JR, Pomar JL, et al. Índice tobillo-brazo y riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(2):68-73.
6. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1551-9.
7. 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(19):2486-97.
8. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109(6):733-9.
9. Ogren M, Hedblad B, Engstrom G, Janzon L. Prevalence and prognostic significance of asymptomatic peripheral arterial disease in 68-year-old men with diabetes. Results from the population study «Men born in 1914» from Malmo, Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29(2):182-9.
10. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepantalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1241-5.
11. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143(6):961-5.
12. Curb JD, Masaki K, Rodríguez BL, Abbott RD, Burchfiel CM, Chen R, et al. Peripheral artery disease and cardiovascular risk factors in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(12):1495-500.
13. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245-50.
14. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):43-9.
15. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):50-3.
16. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala 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(4):229-234.
17. 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(7343):939-42.