

Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2006

Diabetes y enfermedad cardiovascular

1. Riesgo cardiovascular

Los pacientes diabéticos tienen un riesgo cardiovascular de 2 a 4 veces superior al observado en la población general, riesgo que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de riesgo cardiovascular. 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 y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas.

Las características de las lesiones arterioscleróticas en los pacientes diabéticos son: desarrollo más rápido y precoz, afectación 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. Las principales manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son la cardiopatía isquémica, los accidentes vasculares cerebrales, la arteriosclerosis obliterante de las extremidades inferiores y la afectación renal y aórtica.

El riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular y global también está aumentado en los pacientes con síndrome metabólico (SM) en situación de prediabetes.

De acuerdo con los autores y los editores, este artículo se ha publicado en la siguiente publicación: Avances en Diabetología (2006;22[2]:11-6).

Grupo de trabajo "Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular" de la Sociedad Española de Diabetes: J.F. Ascaso, E. Aguillo, D. Araujo-Vilar, A. Becerra, F.L. Calvo, R. Carmena, F. Carramiñana, N. Carretero, D. Cepero, P. Conthe, F. Escobar-Jiménez, J.A. García Arnes, A. Goday, D. Gómez Reyes, J.M. González Clemente, C. Hernández Herrero, A. Hernández Mijares, E. Herrera, J.M. Ibarra, A. Merchante, J. Navarro, J. Pedro-Botet, A. Pico, G. Piédrola, J.T. Real, J. Rubies-Prats, M. Serrano Pérez, M. Serrano Ríos, J. Soriano y A. Vicente.

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

Recibido el 21-2-2007 y aceptado el 22-3-2007.

Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso¹⁻² apoyan que la diabetes debe ser considerada una situación de alto riesgo cardiovascular. Además, la diabetes debe considerarse de muy alto riesgo cardiovascular en las siguientes situaciones: enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, resistencia a la insulina (RI) y SM, presencia de múltiples factores de riesgo, como dislipemia y tabaco, o existencia de microalbuminuria.

2. Principales factores de riesgo cardiovascular en la diabetes (tabla 1)

2.1. 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 unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), aumento leve-moderado de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), aumento del índice colesterol total (CT)/cHDL, predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de la apoproteína B, aumento de los ácidos grasos libres, y aumento de partículas residuales. Si bien la elevación de cLDL es el principal factor predictor de riesgo en la diabetes, y por tanto el objetivo terapéutico primario a conseguir, el cHDL y los triglicéridos (TG) son factores de riesgo cardiovascular que contribuyen de forma decisiva al elevado riesgo cardiovascular de la diabetes. La prevalencia de dislipemia es 2-3 veces más frecuente en la población diabética que en la no diabética, aproximadamente del 40-60%³.

En los principales estudios de prevención cardiovascular se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante produce una reducción del riesgo cardiovascular del 25-55%, además con favorable relación coste-beneficio⁴. En la diabetes el tratamiento intensivo de la dislipemia reduce: las muertes cardiovasculares en un 17-50%, la mortalidad total en un 12-40%, los episodios coronarios en un 24-40% y los ictus en un 27-40%⁵.

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

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

ApoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

El objetivo primario es el de cLDL < 100 mg/dl (colesterol no-HDL < 130 mg/dl) y en diabéticos con enfermedad cardiovascular, cLDL < 70 mg/dl (colesterol no-HDL < 100 mg/dl).

2.2. 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 evidenciado una importante reducción (32-44%) de la morbimortalidad cardiovascular, tanto para las manifestaciones coronarias como las vasculares cerebrales. Cifras de presión arterial (PA) sistólica \geq 130 mmHg o \geq 80 mmHg de diastólica se consideran de riesgo en la diabetes. En los diabéticos con proteinuria, las cifras recomendadas son aún menores: sistólica < 120 mmHg y diastólica < 75 mmHg⁶.

El descenso de la presión arterial ha evidenciado claros beneficios en la disminución del riesgo cardiovascular y de nefropatía diabética. El tratamiento intensivo de la HTA en diabéticos reduce significativamente las complicaciones cardiovasculares: complicaciones diabéticas en un 24%; muertes relacionadas con la diabetes en un 32%; ictus en un 44%, insuficiencia cardíaca en un 56%, y complicaciones microvasculares en un 37%.

Los diuréticos tiazídicos, los bloqueadores beta, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA II) y los antagonistas del calcio son útiles para reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular y de acci-

dente cerebrovascular en los pacientes con diabetes. Los tratamientos fundamentados en los IECA o en los ARA II influyen de manera favorable en la progresión de la nefropatía diabética y disminuyen la albuminuria⁷.

2.3. Hiper glucemia

La hiper glucemia, per se, es un factor de riesgo de enfermedad microvascular 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 glucemia y LDL glucosilada⁸.

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) 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 HbA1c y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares⁹.

2.4. Síndrome metabólico

Definido por los criterios del Adult Treatment Panel (ATP)III¹, la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) 2005¹¹ o de la American Heart Association (AHA) 2005¹² (tabla 2), entre otros, consiste en una amplia constelación de alteraciones entre las que se incluyen la obesidad viscer abdominal y la asociación de disglucemia (glucemia alterada en ayunas o tras sobrecarga de hidratos de carbono) o diabetes mellitus tipo 2, dislipemia (hipertrigliceridemia, descenso del cHDL, presencia de LDL pequeñas y densas, aumento de apolipoproteína B [apo B]), HTA, hiperuricemia, microalbuminuria (\geq 30 μ g de albúmina/mg de creatinina urinaria), inflamación crónica y otras alteraciones (hiperhomocistinuria, aumento del estrés oxidativo, hígado graso no alcohólico), lo que lo convierte en un marcador de riesgo para la enfermedad cardiovascular prematura, y muy especialmente en los pacientes con diabetes mellitus¹³⁻¹⁴.

2.5. Hipercoagulabilidad

La diabetes conlleva un estado de hipercoagulabilidad, con aumento de fibrinógeno y haptoglobina, entre otros factores. También se han descrito alteraciones de la función plaquetaria, con aumento de la agregabilidad y la adhesividad relacionada con factores plasmáticos, como el aumento del tromboxano A2. Diversos estudios han mostrado que la administración de dosis bajas de ácido acetil-

Tabla 2. Diagnóstico del síndrome metabólico

	NCEP-ATP III	OMS	IDF 2005	AHA 2005
Criterios diagnósticos	Tres de los criterios abajo mencionados	Hiper glucemia o IR (HOMA) más 2 criterios de los abajo mencionados	Obesidad abdominal más 2 criterios	Tres de los abajo mencionados
Obesidad	PC > 102 V y > 88 M	ICC > 0,9 V o 0,85 M o IMC ≥ 30	Criterio mayor PC > 94 V o > 80 M	PC > 102 V y > 88 M
Glucosa plasmática	≥ 110 mg/dl	≥ 110 mg/dl o IR	≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM	≥ 100 mg/dl o tratamiento hipoglucemiante
TG plasma	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl o con tratamiento específico	≥ 150 mg/dl o con tratamiento específico
cHDL	<40 en V o < 50 en M	< 35 en V o < 39 en M	< 40 en V o < 50 en M o en tratamiento específico	< 40 en V o < 50 en M o en tratamiento específico
PA	≥ 130/85	≥ 140/90 o tratamiento previo	≥ 130/85 o con tratamiento hipotensor	≥ 130 o ≥ 85 o con tratamiento hipotensor
Microalbuminuria	No incluido	Alb/creatinina > 30	No incluido	No incluido

AHA: American Heart Association; cHDL: colesterol HDL; DM: diabetes mellitus; HOMA: modelo de homeostasis de la glucosa-insulinorresistencia; ICC: índice cintura cadera; IDF: Federación Internacional de Diabetes; IMC: índice de masa corporal; IR: insulinorresistencia; M: mujeres; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adults Treatment Panel III; OMS: Organización Mundial de la Salud; PA: presión arterial; PC: perímetro o circunferencia de la cintura; TG: triglicéridos plasmáticos; V: varones.

salicílico (AAS) contribuye a disminuir los episodios cardiovasculares hasta en un 15%, estableciendo que en los sujetos diabéticos, sobre todo en los que presentan un factor de riesgo mayor asociado, el tratamiento preventivo es adecuado, y los beneficios superan a los posibles riesgos del tratamiento¹⁵.

3. Control del riesgo cardiovascular en el sujeto diabético

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

3.1. Prevención y tratamiento de la RI, del SM y del riesgo cardiovascular

La situación de RI debe sospecharse en sujetos pertenecientes a grupos de riesgo: sobrepeso y sobre todo con obesidad abdominal, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico o antecedentes de diabetes gestacional, y en cualquier indivi-

duo con hiper glucemia, hipertrigliceridemia o hipertensión.

La RI y el SM son frecuentes y representan una importante causa de morbimortalidad 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 la RI y el SM, por lo que la prevención y el tratamiento deben basarse en la corrección de estos factores, y en ocasiones es necesario añadir tratamiento farmacológico¹⁶. La “dieta mediterránea” —que será hipocalórica y baja en grasas cuando se requiera perder peso— 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 glucosa¹⁷⁻²⁰.

3.2. Tratamiento del riesgo cardiovascular asociado al SM y la diabetes

3.2.1. Tratamiento del SM y factores de riesgo cardiovascular asociados

Consiste en el control y tratamiento individualizado de todos los componentes del SM, dependiendo del número de factores y su intensidad.

3.2.1.1. DISLIPEMIA

Objetivos: cLDL < 130 mg/dl o colesterol no-HDL < 160 mg/dl, apo B < 100 mg/dl, cHDL > 40 mg/dl en el varón y > 50 en la mujer, y TG < 150 mg/dl. El tratamiento consiste en medidas higienicodietéticas y añadir fármacos hipolipemiantes cuando sea necesario, estatinas, fibratos, ezetimiba o asociaciones.

3.2.1.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y MICROALBUMINURIA

Objetivo: mantener la PA < 130/80 mmHg.

Junto a las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el SM son los IECA y los ARA II, y frecuentemente es preciso asociarlos a otros fármacos.

El tratamiento global de la RI (prevención y tratamiento una vez establecida la RI y obesidad abdominal) se basa en la dieta equilibrada y adecuada para perder peso y en ejercicio físico adaptado a la edad y estado cardiovascular. Una pérdida de peso corporal del 5-10% se relaciona con una importante reducción de la grasa abdominal y de las alteraciones metabólicas del SM. Los fármacos que reducen la RI son la metformina y los agonistas de los PPAR γ (tiazolidinedionas o glitazonas), que tienen efectos beneficiosos en la RI y el SM. Aunque las glitazonas actualmente sólo están indicadas en la diabetes tipo 2 con RI y SM, los agonistas PPAR γ tienen acciones hipoglucemiantes y aumentan la sensibilidad periférica a la insulina junto a un importante conjunto de acciones pleiotrópicas: disminuyen los ácidos grasos libres, disminuyen la acumulación de lípidos en el hígado y el músculo, disminuyen la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en los adipocitos, inducen la expresión de adiponectina y revierten diferentes alteraciones del SM, así como el componente inflamatorio y la disfunción endotelial; su papel en el tratamiento en la RI y SM no está establecido y se precisan amplios estudios.

3.2.2. Actuación global y energética sobre todos los factores de riesgo en el paciente diabético

3.2.2.1. CONTROL GLUCÉMICO

Objetivo: HbA1c < 7%, e idealmente, < 6%. En diabéticos tipo 1 el objetivo realista es HbA1c < 7%, excepto en la diabética embarazada y en diabéticos tipo 2, en los que el objetivo es < 6,5%²¹.

Datos actuales, de seguimiento de población entre 12-16 años, indican que el SM 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 SM tienen un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular superior a los sujetos sin SM, y este aumen-

to de riesgo cardiovascular se mantiene en sujetos con SM para sujetos con tolerancia normal a la glucosa, intolerancia a la glucosa e incluso en diabéticos, riesgo que oscila entre 1,2 y 1,7²² respecto a sujetos sin SM. En un metanálisis²³ se observa que los pacientes con SM tienen un riesgo relativo para episodios coronarios entre el 1,3 y el 3,4, y para ictus, del 1,5-2,6.

Medidas no farmacológicas: 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. Los insulinosensibilizadores, como la metformina y las glitazonas, en monoterapia o en combinación con insulinosecretores e inhibidores de las glucosidasas, facilitan el control de la diabetes tipo 2. La insulino-terapia es necesaria en la diabetes tipo 2 cuando no se consiga el control con las medidas anteriores y en situaciones especiales, así como, obviamente, en la diabetes tipo 1.

3.2.2.2. DISLIPEMIA

El objetivo primario es mantener el cLDL < 100 mg/dl, o, cuando los TG son \geq 200 mg/dl, el colesterol no-HDL < 130 mg/dl y la apo B < 80 mg/dl.

El tratamiento se centrará en conseguir el objetivo primario. En los casos con muy alto riesgo cardiovascular (enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, nefropatía, asociación con múltiples factores de riesgo) el objetivo será cLDL < 70 mg/dl o colesterol no-HDL < 100 mg/dl, apo B < 60 mg/dl.

Si tras cambios en el estilo de vida y control de la glucemia no se consiguiera dicho objetivo, se iniciará tratamiento con estatinas a las dosis requeridas, ya que hay claras evidencias del beneficio del tratamiento con estatinas en individuos con diabetes²⁴. En caso necesario puede asociarse un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol.

Objetivos secundarios: cHDL > 40 mg/dl y TG < 150 mg/dl. El uso de fibratos se considerará cuando los TG sean > 200 mg/dl o cHDL < 40 mg/dl y será imperativo con TG \geq 400 mg/dl. Las hipertrigliceridemias con aumento de apo B \geq 120 mg/dl representan un alto riesgo cardiovascular (tabla 3).

La dislipemia mixta puede requerir la asociación de estatinas y fibratos, controlando las posibles complicaciones hepáticas y musculares.

3.2.2.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Objetivo: PA < 130/80 mmHg o < 125/75 mmHg si hay nefropatía con macroalbuminuria o insuficiencia renal.

Junto a las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el diabético hipertenso

Tabla 3. Objetivos primarios en la prevención cardiovascular en el síndrome metabólico (SM) y la diabetes mellitus (DM)

	Objetivos		
	SM	DM	DM de alto riesgo
Dislipemia			
cLDL	< 130 mg/dl	< 100 mg/dl	< 70 mg/dl
Colesterol no-HDL	< 160 mg/dl	< 130 mg/dl	< 100 mg/dl
Apo B	< 100 mg/dl	< 80 mg/dl	< 60 mg/dl
TG	< 150 mg/dl	< 150 mg/dl	< 150 mg/dl
Presión arterial	< 130/85 mmHg	< 130/80 mmHg	< 130/80 mmHg (< 125/75 con macroalbuminuria o insuficiencia renal)
HbA1c			
DM1		< 7% (ideal < 6%)	< 7% (ideal < 6%)
DM2		< 6,5 (ideal < 6%)	< 6,5 (ideal < 6%)
AAS	Valorar según riesgo y edad	Si en > 40 años con un factor de riesgo	Sí

AAS: ácido acetilsalicílico; Apo B: apolipoproteínas B; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosidada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos.

son los IECA y los ARA II, especialmente por su efecto protector renal. Otros fármacos, como diuréticos, bloqueadores beta y antagonistas del calcio, han demostrado igualmente su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Corregir otros factores de riesgo cardiovascular, como el consumo de tabaco. Asimismo, el uso en prevención primaria de dosis bajas de AAS se recomienda en pacientes diabéticos de más de 40 años u, opcionalmente, en mayores de 30 años.

Los objetivos y la actuación sobre otros factores nuevos de riesgo cardiovascular como los inflamatorios (PCR y otros), están por establecer.

4. Conclusión

Los pacientes diabéticos o con SM deben ser considerados como sujetos con riesgo cardiovascular y, en consecuencia, tributarios de una intervención enérgica para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Existen claras evidencias de que la corrección de todos los factores de riesgo cardiovascular lleva a una importante reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Bibliografía

1. 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.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl 1:S4-26.
3. Carmena R. Dislipemia diabética. En: Carmena R y Ordovas JM, editores. *Hiperlipemias. Clínica y Tratamiento*. Barcelona: Doyma; 1999. p. 139-53.

4. 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 Eng J Med*. 1996;335:1001-9.
5. Varughese GI, Tomson J, Lip GYH. Type 2 diabetes mellitus: a cardiovascular perspectiva. *Int J Clin Pract*. 2005;59:798-816.
6. Peterson JC, Adler S, Burkat JM, Greene T, Herbert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 1995;123:754-62.
7. 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.
8. Lyons TJ, Jemkins AJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Op Lipidol*. 1997;8:174-80.
9. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1910-6.
10. World Health Organization. WHO definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Definition, diagnosis and classification of diabetes. Geneva: WHO Bull; 1999. p. 1-59.
11. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Disponible en: <http://www.idf.org>
12. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. Scientific Statement. *Circulation*. 2005;113:322-7.
13. Serrano Ríos M, Ascaso JF, Blázquez-Fernández, 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.
14. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
15. Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myo-

- cardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81-106.
16. Pfohl M, Schatz H. Strategies for the prevention of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S240-9.
 17. 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.
 18. Borghouts H, Keizer A. Exercise and insulin sensitivity: A review. *Int J Sports Med* 2000;21:1-12.
 19. Knowler WC, Barret-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.
 20. 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.
 21. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med*. 1999;16:716-30.
 22. 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.
 23. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RI. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology*. 2002;59:809-15.
 24. 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 placebocontrolled trial. *Lancet*. 2004;364:685-9.