

Una malattia con due nomi

Mariano Agrusta, Vincenzo Cavallaro
agrus@libero.it
cavallarovincenzo@fastwebnet.it

U.O. Dipartimentale di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale di Cava de' Tirreni e Costa D'Amalfi, Asl Salerno

Parole chiave: diabete mellito, omeostasi glicemica, tolleranza al glucosio, malattie cardiovascolari, prevenzione.

Key words: diabetes mellitus, glucose homeostasis, glucose tolerance, cardiovascular diseases, prevention.

Il Giornale di AMD, 2010;13:76-82



Riassunto

Le Malattie Cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di morte in Europa (EU). Circa la metà (48%) di tutte le morti sono dovute alle CVD con costi di circa 192 bilioni di Euro nel 2006. La malattia coronarica (CHD) rappresenta da sola la più comune causa di morte in EU. Il diabete determina un rischio aumentato di morte per tutte le cause e per CHD fatale.

I pazienti con CHD acuta o stabile manifestano un'alta prevalenza di alterata omeostasi glicemica (IGH) non diagnosticata e diabete di tipo 2. La maggioranza delle morti premature connesse ad IGH sopraggiunge nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT). La relazione tra glicemia e rischio cardiovascolare è progressiva e si estende al di sotto della soglia usata per diagnosticare il diabete, il periodo prediabete determina accresciuto rischio cardiovascolare. C'è aumentato interesse ad identificare i soggetti con IGT che potrebbero beneficiare sia di stili di vita corretti sia d'interventi farmacologici. Negli ultimi 20 anni è sempre più emersa l'importanza del trattamento dell'ipertensione e dell'assetto lipidico sulla riduzione delle complicazioni cardiovascolari. Il controllo dei valori glicemici sembra richiedere molti anni per produrre benefici apprezzabili. Rimane incerto se la precoce introduzione di una terapia ipoglicemizzante riduca il rischio cardiovascolare in pazienti con recente scoperta di IGH. I pazienti con diabete di tipo 2 o IGH dovrebbero essere gestiti con un approccio terapeutico multifattoriale, dove la riduzione della glicemia è una delle componenti della strategia terapeutica.

Il diabete e le malattie cardiovascolari appaiono un'erma bifronte.

Summary

Cardiovascular Diseases (CVD) are the main cause of death in Europe (EU). Nearly half (48%) of all deaths are from CVD and the cost has been estimated just under € 192 billion in 2006. Coronary Heart Disease (CHD) by itself remains the single most common cause of death in the EU.

Diabetes is associated with increased risks of death from all causes and fatal CHD. Patients with acute or stable CHD have a high prevalence of undiagnosed impaired glucose homeostasis (IGH) and type 2 diabetes. The majority of premature deaths related to IGH occurs in people with impaired glucose tolerance (IGT). The progressive relationship between glucose levels and cardiovascular risk extends below the diabetic threshold, the period of time prior to the development of diabetes predispose patients to increased cardiovascular risk.

There is an increasing interest in identifying people with IGT, who might benefit from life style or pharmacological intervention.

The potential of lowering blood pressure and lipid targets for reduction of cardiovascular complications has gradually emerged in the last 20 years. It seems that glucose lowering therapy may require many years to yield apparent benefits. It remains to be proven whether early introduction of glucose-lowering treatment may enhance cardiovascular risk reduction in patients with newly recognized impairment of glycaemic control. Patients with type 2 diabetes mellitus or abnormal glucose regulation should be managed according to a multifactorial treatment strategy in which glucose-lowering treatment, is one of several components. Diabetes and CVD appear to be a two-faced herma.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte in Europa

In Europa le malattie cardiovascolari incidono per il 48% sulla mortalità totale (Fig. 1) e tra queste le CHD (anche Coronary Artery Disease-CAD) sono la più comune causa di morte e disabilità con un costo stimato per l'economia dell'unione di circa 192 bilioni di € nel 2006.

Nel 2008 l'European cardiovascular disease statistics rivela una diminuzione delle morti per CHD rispetto al 2005.

Nei paesi dell'ovest, del nord e del sud Europa, le percentuali di mortalità per CHD sono in diminuzione mentre in alcune nazioni del centro e dell'est Europa si osserva un drammatico aumento. L'incremento è più

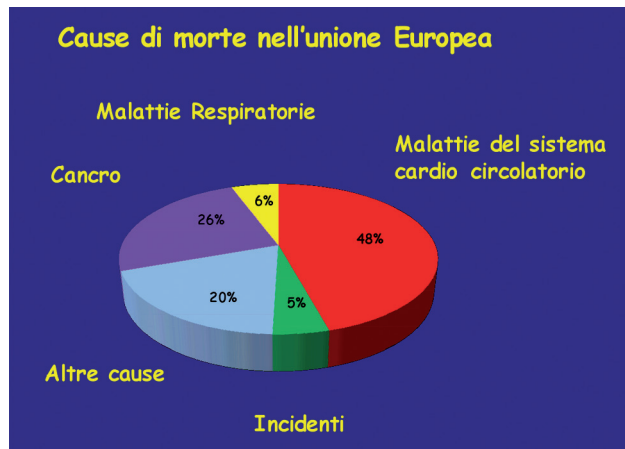


Figura 1.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte in Europa. Sono un'importante causa di disabilità e contribuiscono in larga misura al continuo aumento dei costi dell'assistenza sanitaria. Modificato da Allender S et al. European cardiovascular disease statistics. University of Oxford, Brussels, Belgium 2008;

marcato per la mortalità da stroke con una crescita del numero delle morti dal 2005. Oltre 200.000 uomini e circa 300.000 donne muoiono di stroke in EU ogni anno

(1). Le recenti linee guida, redatte dalla quarta Task Force Congiunta della Società Europea di Cardiologia insieme con altre nove Società (4^oJTF) sulla prevenzione delle Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche (MCV) nella pratica clinica, individuano delle affezioni su cui intervenire per ridurre l'incidenza delle MCV, tra le priorità sono inseriti il diabete di tipo 2 e quello tipo 1 con microalbuminuria (Tab. 1). La patologia aterosclerotica, che evolve insidiosamente nel corso di molti anni ed è già gravemente avanzata alla comparsa dei sintomi, è fortunatamente correlata allo stile di vita ed ad altri fattori fisiologici e biochimici modificabili (2).

Tabella 1. MCV: Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche. I soggetti a rischio più elevato traggono maggiori benefici dagli interventi di prevenzione e questo comporta le priorità elencate in tabella.

Priorità per la prevenzione dell'MCV nella pratica clinica
1) Pazienti con MCV clinicamente nota.
2) Soggetti asintomatici ad elevato rischio di sviluppare MCV a causa di: <ul style="list-style-type: none"> a. Rischio cardiovascolare globale aumentato (rischio di mortalità a 10 anni \geq 20%) b. Diabete di tipo 2. Diabete di tipo 1 associato a microalbuminuria c. Livelli elevatissimi di un singolo fattore di rischio, specie se presente danno d'organo.
3) Parenti stretti di pazienti con insorgenza precoce di MCV (\leq 55 anni nell'uomo, \leq 65 nella donna)

Modificata da European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary, 2007.

La patogenesi dell'MCV lega l'insulino resistenza alla disfunzione endoteliale

L'attenzione per le turbe dell'omeostasi glicemica è cresciuta negli ultimi lustri a causa dell'evidenza della loro prevalenza nelle MCV (3,4) e delle relazioni di quest'ultima sia con la resistenza insulinica (5,6) sia con il deficit secretivo. La disglucemia, che accompagna l'infarto acuto del miocardio, appare essere un'alterazione stabile legata alla disfunzione delle beta cellule e non un mero epifenomeno da stress (7).

Si sono accumulate sempre maggiori evidenze sui legami tra insulino resistenza (IR) e la disfunzione endoteliale (DE) (8) e sui rapporti di DE sia con il rischio cardiovascolare (9) sia con l'infiammazione. L'infiammazione altera la normale funzione endoteliale (10,11) e sembra connessa allo sviluppo di diabete (12).

Evidenze sperimentali in topi transgenici privi dell'attività dell'ossido nitrico sintasi endoteliale confermano che un ben definito stato di IR è correlato a DE e suggeriscono una stretta relazione tra valori pressori ed omeostasi glicemica e lipidica (13). Il legame tra funzione endoteliale alterata ed incidenza di diabete è stato rilevato in donne obese in post menopausa (14) ed in pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale (15), fino a far ipotizzare una bidirezionalità tra DE e diabete: il diabete genera DE e DE può causare diabete (16).

La relazione tra glicemia e rischio cardiovascolare è un continuum

Una copiosa letteratura ha sempre più evidenziato che la presenza di diabete aumenta la mortalità cardiovascolare (17-23). Il rischio di eventi cardiovascolari è accresciuto nei diabetici da due a tre volte e nelle diabetiche da tre a cinque volte, tanto che in Europa, la CAD è la causa più comune di morte tra i diabetici (4).

Cutinno, in una meta-analisi comprendente 95.783 soggetti seguiti per una media di 12,4 anni, rileva che la relazione tra i livelli di glucosio ed il rischio cardiovascolare è progressiva e si estende ben al di sotto della soglia comunemente usata per diagnosticare il diabete. Il rischio per mortalità cardiovascolare, ad esempio, è di 1,33 nei soggetti con glicemia a digiuno di 110 mg/dl (6,1 mmol/l) rispetto a chi presenta glicemia a digiuno di 75 mg/dl (4,2 mmol/l) (24).

Nonostante le difformità dei metodi analitici utilizzati nel dosaggio dell'HbA1c ed il fatto che la sua normalità non escluda la presenza di diabete mellito o di IGT, si evidenzia una stretta relazione fra i livelli dell'HbA1c ed il corrispondente definito incremento del rischio per CVD (4).

In accordo con larghi studi epidemiologici Dale e collaboratori riscontrano, nel corso di 20 anni di follow-up, che all'1% di aumento dell'HbA1c corrisponde un incremento del 20% del rischio di cardiopatia ischemica (25).

Nelle fasi che precedono il diabete, definite nel loro complesso IGH (Impaired Glucose Homeostasis) e che comprendono le alterazioni della glicemia a digiuno

(Impaired Fasting Glucose, IGF) e IGT, si è osservato che la maggior parte delle morti premature si manifestano in soggetti con IGT.

Il test di tolleranza al glucosio (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) consente di misurare i livelli di glucosio plasmatico alla seconda ora dalla somministrazione orale di 75 gr di glucosio (2-hour post challenge plasma glucose, 2hPG). I valori rilevati alla seconda ora corrispondono benissimo ai valori post-prandiali (26).

Va ricordato che alle alterazioni della glicemia, a digiuno e dopo carico standard, sottendono meccanismi fisiopatologici in parte differenti. Una normale glicemia a digiuno scaturisce da un'adeguata secrezione insulinica basale e da un'appropriata insulinio-sensibilità epatica capace di regolare la neoglucogenesi. Durante OGTT (ma anche dopo i pasti) la capacità di conservare una glicemia normale richiede un'adeguato ingresso di glucosio nel fegato (con inibizione dell'output), ma soprattutto nel muscolo (4). Un soggetto, quindi, può manifestare IGF o IGT o contemporaneamente mostrare alterazione della glicemia a digiuno ed anomala risposta alla curva da carico con glucosio.

IGF ed IGT sono predittori di rischio

I livelli di 2-hPG dopo OGTT hanno mostrato essere predittori di eventi cardiovascolari e di mortalità (4). Nella popolazione generale OGTT prevede meglio susseguenti eventi CVD rispetto ad IGF (26). La conoscenza, quindi, dei valori glicemici post prandiali (post-load) fornisce migliori informazioni sul rischio per CVD rispetto ai valori glicemici a digiuno assunti isolatamente (26) e valuta meglio il rischio per CVD (27-30). L'evidenza più convincente della relazione tra un'anomala tolleranza al glucosio e l'incremento del rischio cardiovascolare è stata data dal DECODE Study, un'analisi congiunta da studi prospettici di coorte europei comprendenti più di 22000 soggetti. L'IGT oltre a predire meglio la morte per tutte le cause, le affezioni coronariche e la mortalità per stroke rispetto all'IGF (31), mostra che qualsiasi rischio di mortalità nei pazienti con IGF è effettivamente congiunto ad un concomitante elevato 2-hPG (32).

La superiore capacità predittiva del 2-hPG è stata confermata in un ampio studio prospettico in alcune popolazioni asiatiche (33). L'IGF rimane comunque un predittore di rischio indipendente se la popolazione di confronto non presenta né IGF né IGT (23).

La prevenzione è possibile

Il fatto che OGTT consenta lo svelarsi di diabete misconosciuto e di stati di IGT e che il 2-hPG sia un efficace predittore del rischio di mortalità, ha condotto ad estendere il più possibile questa metodica nello screening di popolazioni a rischio di sviluppare diabete (4). Inoltre, nella pratica clinica, è utilizzato come mezzo precoce per svelare anomalie del metabolismo del glucosio nei pazienti con infarto acuto del miocardio (34). Le escursioni post prandiali divengono più frequenti con l'avanzare dell'età ed è dimostrato che gli eventi cardiovascolari acuti possono essere prevenuti da riduzione dei livelli di

glicemia post prandiale sia nei pazienti con IGT sia nei pazienti con diabete manifesto (35). La riduzione della glicemia post prandiale, comunque, appare scarsamente efficace nei diabetici dopo infarto del miocardio (36). È sempre più evidente che le alterazioni dell'omeostasi glicemica condividono con il Diabete di tipo 2 conclamato un aumentato rischio cardiovascolare (4) ed in particolare la mortalità cardiovascolare appare essere in relazione graduale e crescente con il 2-hPG (37).

IGF e IGT, devono essere considerati genuini fattori di rischio per mortalità e non solo semplici stati precursori del diabete mellito (23,26,38). È necessario perciò identificare precocemente i soggetti con IGH (4) permettendo così l'introduzione di stili di vita (39-42) e interventi farmacologici che ritardino la comparsa del diabete (39). L'alta prevalenza di diabete mellito misconosciuto e di IGT svelati con OGTT in pazienti con CAD (43) all'unisono con la evidenza che nel periodo antecedente lo sviluppo del diabete (quando i pazienti manifestano IGT) è già presente un accresciuto rischio cardiovascolare, suggeriscono la necessità di allocare risorse nella prevenzione e gestione del diabete di tipo 2. In alcuni studi l'occorrenza di anomalie del metabolismo glicemico in pazienti con Ima acuto o CHD è mostrata essere approssimativamente 2/3 (44,45). In Australia uno studio della durata di 5,2 anni che ha coinvolto 10428 soggetti, ha dimostrato che il 65% delle morti CVD sono avvenute in soggetti che mostravano in partenza diabete manifesto, IGF o IGT (23).

È evidente che l'identificazione precoce delle turbe dell'omeostasi glicemica permetterebbe l'instaurazione di quei trattamenti capaci di procrastinare la comparsa o la progressione di complicazioni micro e macrovascolari con immediate ricadute in termini di salute sociale e di risparmio (26).

Un salto concettuale: il Cardiadiabete

Le linee guida 2007 dell'European Society of Cardiology (ESC) e dell'European Association for the study of Diabetes (EASD) pongono in risalto come ogni classificazione dovrebbe tener conto del rischio cardiovascolare connesso al diabete. Le soglie attualmente utilizzate per diagnosticare il diabete, a digiuno (126 mg/dl-7 mmol/l) e dopo carico (200 mg-11,1 mmol/l), sono state determinate a partire dai livelli ai quali la prevalenza di retinopatia diabetica incrementa; questi valori sono però del tutto inadeguati nell'identificare il rischio più rilevante per il diabetico che è la morte per MCV (CAD e Stroke (4)).

Le due società riunite suggeriscono la ricerca sistematica di CAD nei diabetici e la ricerca di diabete nella CAD. Per l'individuazione della popolazione ad alto rischio di sviluppare diabete come screening di massa, è consigliato il Type 2 Diabetes Risk Assessment Form della Finnish Diabetes Association. Quando il rischio di sviluppare diabete nei successivi 10 anni risulta elevato deve essere eseguita una curva da carico. Sostanzialmente l'identificazione di IGH e diabete mellito diviene un mezzo per prevenire le

malattie cardiovascolari (4). A conferma della stretta relazione tra diabete e CVD un recente studio epidemiologico svolto in Danimarca, che ha coinvolto

3 274 472 soggetti, ha dimostrato che i pazienti affetti da diabete mellito manifestano un rischio cardiovascolare simile a quello dei soggetti che hanno lamentato un infarto miocardico. È emerso che tutti i diabetici con età superiore ai 30 anni sono sottoposti ad un rischio particolarmente alto attinente sia alla morbilità sia alla mortalità cardiovascolare.

La contemporanea presenza di diabete mellito ed infarto del miocardio conferisce un rischio incomparabilmente più alto (46).

Nel novembre del 2008 nella sessione annuale dell'American College è stata confermata una elevata prevalenza di turbe dell'omeostasi glicemica in una popolazione a rischio costituita da soggetti con età maggiore di 50 anni affetti da malattie cardiovascolari e per il restante da soggetti con età maggiore di 55 anni con fattori di rischio cardiovascolare. Sono stati screenati con OGTT 42000 soggetti ed in 35744 il test è stato considerato attendibile. In questo gruppo la prevalenza di IGF, IGT e diabete, conosciuti o svelati con prelievo a digiuno o OGTT raggiungeva la percentuale del 79,4% (47).

In Europa, l'Euro Heart Survey (EHS) ha valutato la prevalenza di diabete, IGF e IGT in soggetti affetti da CAD acuta o stabile, l'EHS ha coinvolto 110 centri, 25 nazioni e 4961 pazienti. Lo studio ha evidenziato che ben il 71% dei soggetti mostravano IGH o diabete (43).

Se la prevalenza di IGH e diabete nella popolazione Europea affetta da CAD acuta o stabile fosse confermata, traslando i dati sulla mortalità da MCV, dovremmo dedurre che in EU la stragrande maggioranza delle morti per CAD è attribuibile al diabete o a turbe dell'omeostasi glicemica (Fig. 2).

Se a questi dati si aggiungessero i decessi per stroke o per complicazioni vascolari periferiche la prevalenza delle turbe dell'omeostasi glicemica nelle MCV sarebbe ancora più alta. L'estensione di questi risultati alla popolazione generale deve, però, essere compiuta con cautela. Infatti, pur in presenza di studi che hanno confermato percentuali simili (44,45), le conclusioni, sono arguite da popolazioni che afferiscono a centri cardiovascolari o ad ospedali e soprattutto derivano da studi trasversali. È da rimarcare, comunque, che anche uno recente studio longitudinale, il già citato Ausdiab, evidenzia che il 65% delle morti per CVD avviene tra i soggetti che presentavano all'arruolamento diabete mellito, IGF o IGT (23).

L'approccio terapeutico è multifattoriale

L'importanza di riconoscere precocemente le turbe dell'omeostasi glicemica è quindi strettamente connessa all'abbattimento del rischio globale possibile con un cambiamento dello stile di vita ed un'adeguata multiterapia. L'efficacia di una terapia combinata che agisca su tutti i

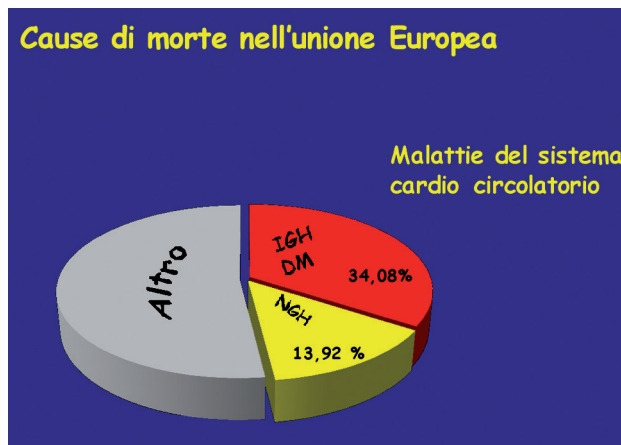


Figura 2.

DM: Diabete mellito manifesto. IGH: Impaired Glucose Homeostasis. NGH: Normal Glucose Homeostasis. Se fossero confermati i risultati dell'Euro Heart Survey il diabete mellito e l'IGH (IGF+IGT) inciderebbero prepotentemente sulla mortalità cardiovascolare. L'estensione delle conclusioni alla popolazione generale va compiuta con prudenza anche se altri studi dimostrano un'elevata prevalenza di mortalità per CVD in presenza di turbe dell'omeostasi glicemica (vedi testo).

fattori di rischio nei soggetti diabetici emerge sempre più chiaramente come paradigma terapeutico (4,26, 38, 48).

Recentemente Kausik e coll. hanno selezionando 5 trial prospettici randomizzati (UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT ed ACCORDE), comprendenti 33040 pazienti ed hanno potuto dimostrare nei diabetici che il controllo glicemico appare efficace nel ridurre gli eventi MCV senza aumentare il rischio di mortalità per tutte le cause. Questi risultati vanno comunque interpretati con prudenza, infatti, gli stessi autori concludono che pur avendo provato l'efficacia del controllo glicemico sulla riduzione degli eventi cardiovascolari non è dimostrato un chiaro beneficio su tutte le cause di mortalità. Al contrario i vantaggi conseguiti con il controllo dell'assetto lipidico e dei valori pressori sono acclarati (49). Allo stato dell'arte quindi, nel diabete franco il controllo della glicemia è da considerare una delle componenti da inserire nella strategia di un trattamento multifattoriale. È necessario un periodo di molti anni per ottenere dei benefici sul rischio cardiovascolare ed è ancora da verificare se nei soggetti con recente insorgenza di IGH lo stretto controllo dei valori glicemici si associ a riduzione degli eventi. Ulteriori ricerche sono necessarie per avvalorare i benefici di un glicemia conservata intorno ai valori normali stabilendo anche se solo sottogruppi di pazienti possano giovarsene (38).

Una visione unitaria

Alle informazioni provenienti dai grandi studi osservazionali e d'intervento clinico si sono aggiunte le conoscenze biologiche e patogenetiche. Abbiamo imparato che l'iperglicemia danneggia direttamente l'endotelio vascolare determinando stress ossidativo, che l'IR si associa ad elevati livelli di acidi grassi liberi (Nefa) ed alla tipica dislipidemia diabe-

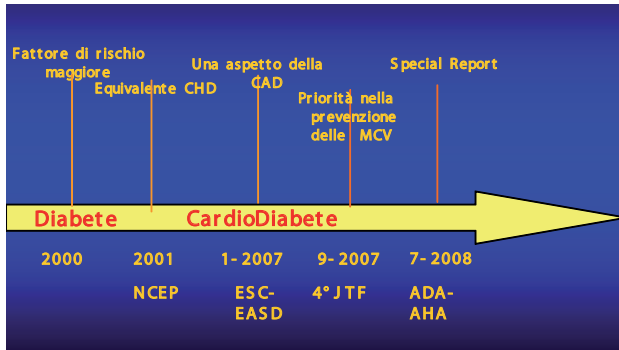


Figura 3.

Il Diabete da fattore di rischio maggiore è oggi considerato un aspetto delle malattie cardiovascolari ed è una priorità nella prevenzione.

CHD: Coronary Heart Disease. NCEP: National Cholesterol Education Program (USA). CAD: Coronary Artery Disease. ESC: European Society of Cardiology. EASD: European Association for the Study of Diabetes. MCV: Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche. 4°JTF: 4° Task Force Congiunta dell'ESC con altre nove Società per la prevenzione dell'MCV. ADA: American Diabetes Association. AHA: American Heart Association.

tica, che lo stress ossidativo riduce la secrezione insulinica danneggiando le beta cellule: l'insieme di queste condizioni innesca processi pro infiammatori e pro trombotici (38). L'accumularsi di queste evidenze ha modificato la nostra prospettiva riguardo le turbe dell'omeostasi glicemica, infatti, solo alcuni anni fa il diabete (FIG 3) era considerato un fattore di rischio maggiore, nel 2001 il National Cholesterol Education Program (NCEP) lo ha classificato come equivalente di CHD, nel 2007 l'European Society of Cardiology e l'European Association for the Study of Diabetes hanno redatto un documento comune ed hanno definito il diabete e le malattie cardiovascolari come le due facce di una stessa moneta. In seguito la 4°JTF ha confermato che il diabete è una priorità per l'MCV. Nel 2008 l'American Diabetes Association e l' American Heart Association hanno redatto un documento comune per valutare gli effetti ed i costi negli States delle raccomandazioni per l'attività di prevenzione della morbilità legata alle CVD : il controllo del prediabete è considerata una specifica attività di prevenzione, l'articolo è stato contemporaneamente pubblicato su *Circulation* e *Diabetes Care* (50). Il diabete mellito e le malattie cardiovascolari appaiono, quindi, come un'erma bifronte volta da un lato al versante metabolico e dall'altro al danno vascolare. Appare artificioso, quindi, mantenere separate le due entità nosologiche anche se dovremo attendere ulteriori ricerche che ne chiariscano l'intreccio fisiopatologico e gli aspetti ancora incerti.

BIBLIOGRAFIA

1. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R. et al. European cardiovascular disease statistics. University of Oxford, Brussels, Belgium 2008;

2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R. et al. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 28: 2375-2414, 2007;
3. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44: 14-21, 2001;
4. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Beteridge J, de Boer MJ. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 28: 88-136, 2007;
5. Båvenholm P, Proudler A, Tornvall P, Godsland I, Landou C, de Faire U. et al. Insulin, intact and split proinsulin and coronary artery disease in young men. *Circulation* 92: 1422-1429, 1995;
6. Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M, Fujiura Y, Imaizumi T. Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? *Diabetes Res Clin Pract* 51: 215-223, 2001;
7. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Öhrvik J. et al. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia* 48: 2229-2235, 2005;
8. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97: 2006-2610, 1996;
9. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of European Society of Hypertension. *J Hypertens* 23: 233-246, 2005;
10. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M. et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 102: 994-999, 2000;
11. Vita JA, Keaney JF, Larson MG, Keyes MJ, Massaro JM, Lipinska I. et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 110: 3604-3609, 2004;
12. Hu FB, Meigs JB, Tricia Y, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 53: 693-700, 2004;
13. Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M. et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 104: 342-345, 2001;
14. Rossi R, Cioni E, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Endothelial dependent vasodilatation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy postmeno-

- pausal women. *Diabetes Care* 28: 702-707, 2005;
15. Perticone F, Maio R, Sciacqua A, Andreozzi F, Iemma G, Perticone M. et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein are risk factors for diabetes in essential hypertension. *Diabetes* 57: 167-171, 2008;
 16. Zoccali C, Puntorieri E. Type-2 diabetes and endothelial dysfunction: exploring the road to disease in the reverse direction. *Journal of Hypertension* 26: 2096-00, 2008;
 17. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Lakso M. Type 2 diabetes as a 'coronary heart disease equivalent: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 28: 2901-2907, 2005;
 18. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE. et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 161: 1717-1723, 2001;
 19. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 48: 856-861, 2005;
 20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952, 2004;
 21. Lenzen M, Rydén L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, op Reimer WS. et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 27: 2969-74, 2006;
 22. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K. et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119: 21-181, 2009;
 23. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW. et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 116: 151-7, 2007;
 24. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22: 233-240, 1999;
 25. Dale AC, Midthjell K, Nilsen TI, Wiseth R, Vatten LJ. Glycaemic control in newly diagnosed diabetes patients and mortality from ischaemic heart disease: 20 years follow-up of the HUNT Study in Norway. *Eur Heart J* 30: 1372-7, 2009 ;
 26. Anselmino M, Wallander M, Norhammar A, Melbin L, Rydén L. Implications of abnormal glucose metabolism in patients with coronary artery disease. *Diabetes and Vascular Disease Research* 5: 285-290, 2008;
 27. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 26: 2910-2914, 2003;
 28. Rodriguez BL, Lau N, Burchfield CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K. et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Programme. *Diabetes Care* 22: 1262-1265, 1999;
 29. Tominaga M, Eguchi H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 920-924, 1999;
 30. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 24: 447-453, 2001;
 31. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and two-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161: 397-405, 2001;
 32. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354: 617-621, 1999;
 33. Nakagami T. DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 47: 385-394, 2004;
 34. Wallander M, Malberg K, Norhammar A, Rydén L, Tenerez Á. Oral Glucose Tolerance Test: A Reliable Tool for Early Detection of Glucose Abnormalities in Patients With Acute Myocardial Infarction in Clinical Practice. A report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI Study. *Diabetes Care* 31: 36-38, 2008;
 35. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal* 25: 10-16, 2004;
 36. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK. et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 32: 381-386, 2009;
 37. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 26: 688-696, 2003;
 38. Bartnik M, Cosentino F. Dysglycaemia, cardiovascular outcome and treatment. Is the jury still out? *Eur Heart J* 30: 1301-4, 2009;

39. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403, 2002;
40. Hu G, Lindström J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 164: 892–896, 2004;
41. Pan X, 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* 20: 537–544, 1997;
42. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343–1350, 2001;
43. Bartnik M, Ryde L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European Heart Journal* 25: 1880–1890, 2004;
44. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden. et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 359: 2140 –2144, 2002;
45. Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D, De Sutter J, Sans S, Keil U. et al. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease: findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 47: 1257–1265, 2004;
46. Schramm TK, Gilason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ. et al. Diabetes Patients Requiring Glucose-Lowering Therapy and Nondiabetics With a Prior Myocardial Infarction Carry the Same Cardiovascular Risk: A Population Study of 3.3 Million People. *Circulation* 117: 1945-1954, 2008.
47. Bethel MA, Paul SK, Buse J, Deedwania P, McMurray J, Fonseca V. et al. The Navigator Study Group. High Frequency of Unrecognized Diabetes in Cardiovascular Patients: Should All Have an Oral Glucose Tolerance Test? *Circulation* 118: 1182, 2008;
48. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pendersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591, 2008;
49. Kausik K R, Kondapally Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 373: 1675-72, 2009;
50. Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Circulation* 118: 576-85, 2008;

