

Perfil Glucometabólico Inicial en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo y Síndrome Metabólico

Carlos M. C. Monteiro, Luciene Oliveira, Maria C. O. Izar, Tatiana Helfenstein, Andreza O. Santos, Simone M. Fischer, Sahana W. Barros, Luiz F. M. Pinheiro, Antonio C. C. Carvalho, Francisco A. H. Fonseca

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Pacientes con síndrome metabólico (SM) tienen alto riesgo coronario y la disfunción de la célula beta o la resistencia a la insulina puede prever un riesgo adicional de eventos cardiovasculares precoces.

Objetivo: Evaluar las alteraciones glucometabólicas precoces en pacientes con SM, pero sin diagnóstico de diabetes tipo 2, tras el síndrome coronario agudo.

Métodos: Un total de 114 pacientes fue sometido a la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG), de un a tres días tras el alta hospitalaria, y luego de infarto agudo de miocardio o angina inestable. Basado en el POTG, definimos tres grupos de pacientes: tolerancia normal a la glucosa (TNG; n=26), tolerancia alterada a la glucosa (TAG; n=39) o diabetes mellitus (DM; n=49). Se utilizó el Modelo de Evaluación de la Homeostasis (HOMA-IR) para estimarse la resistencia a la insulina; se evaluó la responsividad de la célula beta a través del índice insulínico de 30 minutos ($\Delta I30/\Delta G30$).

Resultados: Basado en el HOMA-IR, los pacientes con DM se mostraban más insulinoresistentes que los individuos con TNG o TAG ($p < 0,001$). De acuerdo con el índice insulínico, la responsividad de la célula beta también estaba alterada en individuos con DM ($p < 0,001$ vs. TNG o TAG).

Conclusiones: Se encontraron altas tasas de alteraciones glucometabólicas tras el síndrome coronario agudo en pacientes con SM. Como esas anomalías incrementan acentuadamente el riesgo de desenlaces adversos, el POTG precoz se puede utilizar en pacientes con SM para identificar a los que presentan mayor riesgo coronario. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):90-95)

Palabras clave: Resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome coronario agudo, diabetes mellitus tipo 2, células secretoras de insulina.

Introducción

Recientemente, se han establecido relaciones entre anomalías glucometabólicas y la enfermedad arterial coronaria^{1,2}. Anomalías de la glucosa observadas durante la fase aguda de los síndromes coronarios (SCA) incrementan el riesgo de desenlaces adversos^{3,4}. Además de ello, los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus (DM) e infarto de miocardio previo presentan el mayor riesgo de mortalidad cardiovascular⁵.

Varios estudios han reconocido que el síndrome metabólico (SM) es un factor de riesgo adicional para eventos cardiovasculares, específicamente entre los pacientes con diagnóstico de DM⁶⁻⁸. Todos esos aspectos sugieren la necesidad de una identificación precoz de pacientes con diabetes oculta o con anomalías glucometabólicas. De hecho, para dichos pacientes, un tratamiento más agresivo, incluyendo cambios en el estilo de vida y la presentación

precoz de blancos lipídicos y de presión arterial pueden contribuir para desenlaces más favorables^{9,10}.

De esa manera, el objetivo de ese estudio es comparar el perfil glucometabólico, tomando como base las respuestas iniciales al POTG, en pacientes con SM y síndrome coronario agudo (SCA) reciente.

Métodos

Se realizó la selección de los pacientes de la Universidad Federal de São Paulo según los criterios de inclusión que siguen a continuación: hospitalización reciente debido a SCA (infarto agudo de miocardio o angina inestable), sin diagnóstico previo de diabetes mellitus, edad entre 30 y 75 años, SM diagnosticado de acuerdo con las directrices revisadas de *National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel (NCEP /ATP III)*¹¹, y las condiciones hemodinámicas estables en los 3 días tras el alta hospitalaria. Los criterios de exclusión fueron: pacientes en uso de tratamiento hipolipidémico en los últimos 30 días o que presentaban LDL-C ≥ 130 mg/dL al ingreso hospitalario. Se seleccionaron a 114 participantes de ambos los sexos, y el formulario de consentimiento informado fue firmado por todos los pacientes. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución.

Correspondencia: Francisco Antônio Helfenstein Fonseca •
Rua Pedro de Toledo, 276 - V. Clementino - 04039-001 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: fahfonseca@terra.com.br, ffonseca@cardiol.br
Artículo recibido el 20/02/08; revisado recibido el 10/03/08;
aceptado el 17/03/08.

Se obtuvieron niveles plasmáticos de lípidos en ayuno (colesterol, HDL-C, triglicéridos) y se los determinaron mediante un kit estándar. Se estimó el LDL-C por medio de la fórmula de Friedewald, y se determinaron apolipoproteínas A1 y B a través de nefelometría. La prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG, 75 g de glucosa en 200 ml de agua) se la aplicó de uno a tres días luego del alta hospitalaria, tras tres días de asesoramiento nutricional basado en las directrices del NCEP/ATP III y consumo apropiado y no-restrictivo de carbohidratos. El modelo de evaluación de la homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) se lo calculó como $\text{insulina (mU/L)} \times \text{glucosa [mg/dL]} \times 0,055 / 22,5^{12}$. Para ese cálculo, utilizamos el promedio de tres muestras consecutivas de insulina de ayuno. Se calculó el índice insulínogénico como la diferencia entre los valores de insulina plasmática en el POTG en los tiempos 30' y 0', dividida por la diferencia entre los valores de glucosa plasmática correspondientes ($\Delta I30/\Delta G30$). Se determinó el área bajo la curva (ABC) para la glucosa y la insulina tomándose como base las muestras de sangre obtenidas antes ($t=0$) y 30, 60, 90, y 120 minutos luego de la carga oral de glucosa. Se calculó la adiponectina a través del método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) utilizándose un kit comercial (*Human Adiponectin/Acrp30 Immunoassay – Quantiquine, R&D Systems*). La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se determinó a través de cromatografía líquida de alta resolución.

La gravedad de la aterosclerosis coronaria se evaluó a través del score de Gensini, el que depende del grado de estrechamiento del lumen y la importancia del local de la estenosis coronaria¹³. El score evalúa la gravedad y los efectos de múltiples obstrucciones, calidad de las arterias coronarias y la influencia de los vasos colaterales.

Para determinarse las diferencias entre los tres grupos formados luego del POTG (TNG, TAG y DM), se compararon las variables continuas a través del análisis de varianza (ANOVA). Los datos fueron log-transformados de acuerdo con la necesidad. Se compararon las variables categóricas a través de pruebas chi-cuadrado. Todas las pruebas fueron de dos colas y se definió un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se realizó el análisis estadístico por medio del programa SPSS 11.5 para Windows.

Resultados

Las principales características de la población estudiada están presentadas en la Tabla 1. Tras uno a tres días del alta hospitalaria, sólo el 23% ($n=26$) de los pacientes presentaba TNG, mientras que el 34% ($n=39$) presentaban TAG y el 43% ($n=49$) se clasificaron como portadores de DM. El tratamiento médico y los procedimientos intrahospitalarios fueron similares entre los grupos. Asimismo, se compararon a los individuos con TNG, TAG y DM respecto a la distribución de edad y sexo, pero valores más altos de índice de masa corpórea (IMC) fueron encontrados entre individuos con DM ($p=0,036$ vs. TNG), sin diferencias con relación a la circunferencia de la cintura. La extensión y la gravedad de la enfermedad arterial coronaria, evaluadas por el score de Gensini, no presentaron diferencias entre los grupos. Los valores de lípidos y apolipoproteínas se mostraron similares entre los grupos. Los niveles plasmáticos

de glucosa en ayuno fueron más altos en los individuos con DM, así como los niveles 120 minutos tras la carga oral de glucosa ($p < 0,001$ vs. TNG y TAG). Los niveles plasmáticos de insulina de ayuno también fueron más altos en individuos con DM ($p < 0,001$ vs. TNG y $p < 0,004$ vs. TAG).

Las terapias medicamentosas en el alta hospitalaria están presentadas en la Tabla 2. Las únicas diferencias fueron las tasas más altas de medicamentos hipoglucemiantes en individuos con DM.

El HOMA-IR fue más alto en individuos con DM ($p < 0,001$ vs. TAG y TNG), así como el índice insulínogénico ($p < 0,001$ vs. TNG y TAG) [Figura 1]. Los niveles de adiponectina plasmática no difirieron entre los grupos.

La figura 2 muestra la ABC para glucosa e insulina. Los pacientes con DM presentaron valores más altos de glucosa ABC ($p < 0,001$ vs. TNG y TAG). Los valores de insulina ABC también fueron más altos en individuos con DM ($p < 0,017$ vs. TNG, $p < 0,001$ vs. TAG).

Discusión

En años recientes, ha sido verificada la presencia del síndrome metabólico en pacientes con síndrome coronario agudo^{6,14}. Este estudio muestra, por primera vez, las grandes anormalidades glucometabólicas en pacientes con SM, pero sin diagnóstico de diabetes tipo 2, en la fase aguda de los síndromes coronarios.

Al tomarse como base las respuestas al POTG aplicado de uno a tres días luego del alta hospitalaria, observamos altas tasas de TAG (34%) y DM (43%). Basado en el HOMA-IR, los pacientes con DM fueron más insulinoresistentes que los individuos con TNG o TAG. Además de ello, de acuerdo con el índice insulínogénico ($\Delta I30/\Delta G30$), la responsividad de las células beta también estaba alterada en individuos con DM, cuando comparados a los individuos TNG o TAG.

Aun al tomarse en consideración que la SCA es una situación de estrés que puede explicar el alta tasa de alteraciones glucometabólicas en individuos con SM, esas anormalidades están asociadas a desenlaces adversos. Feinberg et al.⁵ relataron, en un estudio con 1.060 pacientes consecutivos sin diagnóstico previo de diabetes mellitus, que el SM es un predictor independiente de mortalidad de 30 días y de un año. Sin embargo, esos autores también observaron que, entre esos pacientes, los que presentaban glucemia > 140 mg/dL presentaban de igual manera el riesgo más alto de mortalidad.

En nuestro estudio, observamos que la resistencia a la insulina era más frecuente en pacientes sin diagnóstico previo de DM. La asociación independiente de resistencia a la insulina y enfermedad coronaria es todavía controvertida. Tenenbaum et al.¹⁵ evaluaron el valor predictivo de HOMA-IR para nuevos eventos cardiovasculares mayores en 2.938 individuos con enfermedad coronaria preexistente. Luego del análisis multivariado, ellos concluyeron que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares y diabetes de inicio reciente¹⁵. En el estudio Multiétnico de Aterosclerosis (MESA)², se evaluó la aterosclerosis subclínica en 5.810 participantes sin diabetes,

Tabla 1 - Características de la población estudiada y grandes hallazgos laboratoriales

Variable	NGT n=26	IGT n=39	DM n=49	p
Edad, años	54±2	57±1	58±1	0,18
Masculino/femenino, %	77/23	67/33	55/45	0,16
IMC, kg/m ²	28,4±0,8	29,8±0,6	31,3±0,8	0,04*
Circunferencia de la cintura, cm	102±2	103±2	107±2	0,10
Glucemia de ayuno, mg/dl	100±2	102±2	158±8	0,001§
Insulina de ayuno, pmol/l	66±6	76±6	113±10	0,001§
HbA1c, %	5,32±0,11	5,65±0,06	7,85±0,29	0,001§
Glucosa _{ABC} , mmol.l ⁻¹ .min ⁻¹	933±24	1194±23	1880±68	0,001§
Insulina _{ABC} , pmol.l ⁻¹ .min ⁻¹	74710±9749	83724±7149	45803±4838	0,001¶
HOMA-IR, mU.mmol ⁻¹ .L ⁻¹	3,04±0,26	3,67±0,31	8,19±0,80	0,001§
ΔI30/ΔG30, pmol/mmol	187±20	120±14	37±5	0,001¶
Adiponectina, IU/ml	580±80	619±83	684±71	0,65
Creatinina no sangre, mg/dl	1,05±0,05	1,09±0,04	1,02±0,05	0,62
Colesterol total (mg/dl)	191±8	188±6	193±5	0,85
LDL-C, mg/dl	118±7	115±6	110±6	0,68
HDL-C, mg/dl	40±2	39±1	41±1	0,52
Triglicéridos (mg/dl)	166±8	172±9	189±14	0,40
Apo A1, g/l	1,07±0,03	1,06±0,02	1,08±0,03	0,88
Apo B, g/l	1,19±0,05	1,14±0,05	1,12±0,04	0,59
PAS, mmHg	130±4	131±4	134±4	0,82
PAD, mmHg	85±3	87±3	86±2	0,89
AI/IAM, %	58/42	49/51	53/47	0,77
Score de Gensini	24,8±4,5	19,4±3,4	27,9±4,6	0,38
Trombólisis, %	12	6	10	0,64
PI, %	42	36	45	0,91

Valores en promedio±error estándar del promedio (EEP); ABC – área bajo la curva; HOMA-IR – Modelo de Evaluación de la Homeostasis de la resistencia a la insulina; ΔI30/ΔG30 – índice insulínogénico; AI – Angina inestable; IAM – infarto agudo de miocardio; IP – intervención percutánea hospitalaria; *DM > TNG; § DM > TNG y TAG; ¶ DM < TNG y TAG.

Tabla 2 - Terapias medicamentosas actuales

	NGT	IGT	DM	P
Aspirina, %	85	92	96	0,64
Clopidogrel, %	31	25	41	0,40
Betabloqueantes, %	88	80	90	0,70
Metformina, %	0	0	24	0,001*
Sulfonilurea, %	0	0	41	0,001*
Insulina, %	0	0	20	0,001*
IECA, %	69	78	86	0,52
BCC, %	19	11	24	0,36

Terapias medicamentosas actuales en el alta hospitalaria (%); IECA – inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; BCC – bloqueantes de los canales de calcio; * DM > TNG y TAG.

y se asoció el HOMA-IR a la aterosclerosis subclínica, aunque dicha asociación no haya sido independiente tras el ajuste para componentes no glucosídicos del SM.

Se observó también en el presente estudio la presencia de una menor responsividad de las células beta en los individuos con DM. Utilizamos el índice insulínogénico para estimarse la función de las células beta. En estudios comparativos para evaluación de la secreción insulínica, se consideró este índice íntimamente relacionado a la secreción de insulina¹⁶. Además de ello, como parte de nuestros pacientes con DM hacían uso de medicamentos hipoglucemiantes en el alta hospitalaria, este método parece ser más sensible, ya que realmente evalúa la respuesta precoz de la insulina al estímulo de la administración oral de glucosa.

La deficiencia de insulina y la resistencia a la insulina pueden estar asociadas a la disfunción endotelial, ya que las

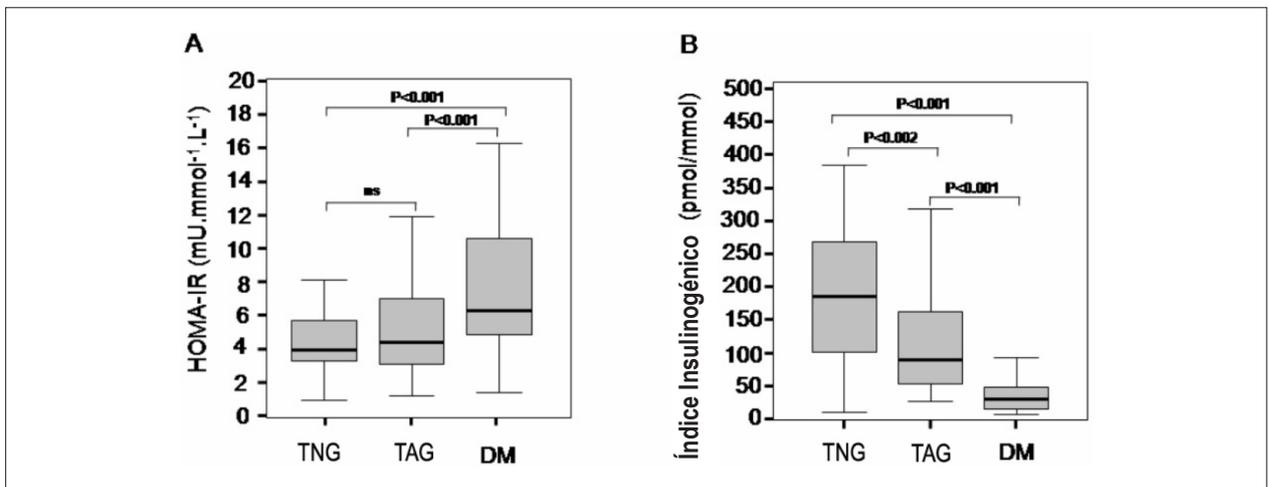


Figura 1 - A - Boxplots muestran los valores del Modelo de Evaluación de la Homeostasis (HOMA-IR) obtenidos para individuos con tolerancia anormal a la glucosa (TNG), tolerancia alterada a la glucosa (TAG) o diabetes mellitus (DM). Basado en el HOMA-IR, los pacientes con DM eran más insulinoresistentes que los individuos con TNG ó TAG ($p<0,001$); B - Boxplots muestran el índice insulinogénico de 30 minutos ($\Delta I30/\Delta G30$) en individuos con TNG, TAG y DM. B; De acuerdo con ese parámetro, la responsividad de la célula beta también estaba alterada en individuos con DM ($p<0,001$ vs. TNG o TAG), y pacientes con TAG también presentaban valores menores que los individuos con TNG ($p<0,002$).

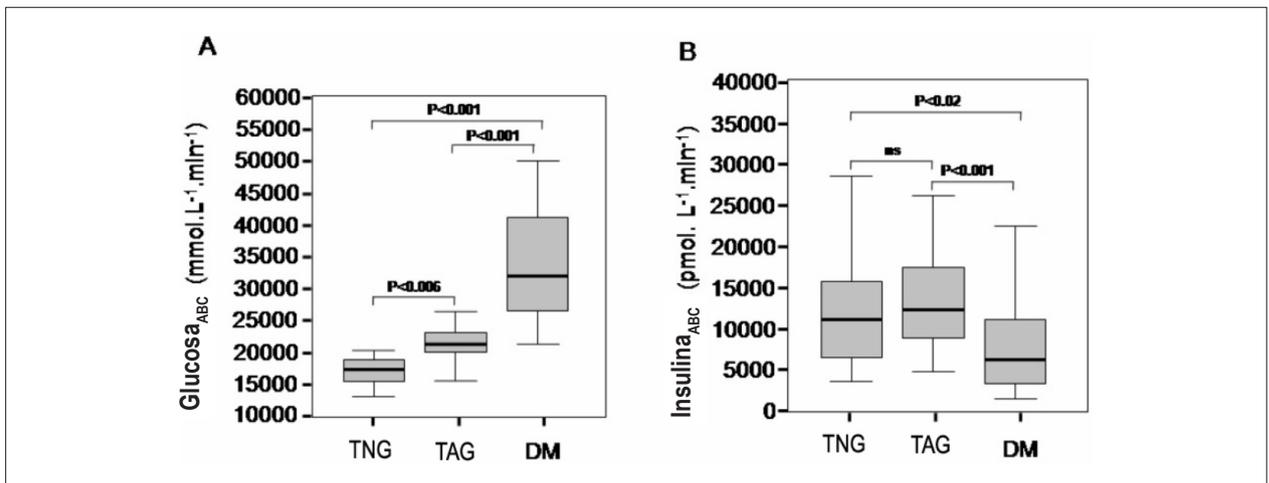


Figura 2 - A - Boxplots muestran los valores obtenidos por análisis del área bajo la curva para glucosa (Glucosa ABC); Se observaron valores más altos en pacientes con DM ($p<0,001$ vs TNG y TAG), y también para individuos con TAG cuando comparados a individuos con TNG ($p<0,006$); B - Boxplots muestran los valores obtenidos para el área bajo la curva para insulina (Insulina ABC); Individuos con DM presentaron valores menores de Insulina ABC ($p<0,02$ vs TNG, $p<0,001$ vs. TAG).

vías de señalización de la insulina incluyen la producción de óxido nítrico (NO) y la secreción de endotelina-1. En pacientes con SM, los estímulos inflamatorios pueden ocasionar un desequilibrio adicional entre la producción de NO y la secreción de endotelina-1, resultando en una reducción del flujo sanguíneo y alteración en la captación de glucosa en el músculo periférico¹⁷. Además de ello, la disfunción endotelial también ha sido relacionada al desarrollo de aterosclerosis y a eventos cardiovasculares^{18,19}.

En nuestro estudio, los procedimientos intrahospitalarios (revascularización del miocardio, intervención percutánea) y la extensión de la enfermedad coronaria evaluada por el score de Gensini fueron similares entre los grupos estudiados. Sin embargo, el presente estudio no tenía el poder de detectar diferencias significantes referentes al impacto de la

aterosclerosis o eventos cardiacos. Boulon et al.²⁰, al evaluar el impacto del SM durante el seguimiento de 480 pacientes consecutivos con SCA, relataron, con todo, un aumento en la mortalidad total en el grupo con SM, cuando comparado al grupo sin SM²⁰. En el estudio de Evaluación de la Síndrome de Isquemia en Mujeres (WISE), se efectuó angiografía coronaria en 755 mujeres a causa de sospecha de isquemia miocárdica. Comparadas a mujeres con estado metabólico normal, las que presentaban SM tenían una tasa de supervivencia de 4 años más baja y de supervivencia libre de eventos (muerte, infarto de miocardio no-fatal, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardiaca congestiva) y cuando estratificadas por la presencia de enfermedad coronaria significativa en la angiografía, las mujeres con SM también presentaban mayor riesgo de eventos cardiovasculares²¹.

Recientemente, estudios que objetivaron la evaluación de pronóstico a largo plazo de TAG o DM de diagnóstico reciente tras infarto de miocardio identificaron esas anomalías glucometabólicas luego de POTG como los más importantes predictores de muerte y eventos cardiovasculares mayores²²⁻²⁴.

Además de ello, el *Euro Heart Survey* mostró que del 20% al 30% de los pacientes con síndrome coronario agudo o enfermedad arterial coronaria crónica presentaban intolerancia a la glucosa o a diabetes de diagnóstico reciente y se consideró el POTG como el método más apropiado para la evaluación clínica del estado glucometabólico en esos pacientes²⁵. Por fin, el *Munich Myocardial Infarction Registry* evidenció la relevancia del diagnóstico intrahospitalario de la diabetes mellitus a fin de establecer, de modo precoz, estrategias para reducirse la mortalidad cardiovascular²⁶, lo que es endosado por *American College of Cardiology/American Heart Association* y por *American Diabetes Association/American College of Endocrinology* para el control glucémico en pacientes con síndrome coronario agudo como una recomendación de Clase IIa²⁷.

En conclusión, ese estudio describe altas tasas de alteraciones del metabolismo glucémico, incluyendo resistencia a la insulina y disfunción de las células beta en individuos con SM en la fase aguda de síndromes coronarios.

El estudio consolida la idea de que un POTG precoz puede identificar a los individuos con DM o TAG, lo que posibilita un tratamiento más apropiado y la obtención de los objetivos en términos de niveles lipídicos, presión arterial y metabolismo glucémico, a fin de mejorarse los resultados en esa población de alto riesgo.

Agradecimientos

Ese estudio recibió apoyo financiero de FAPESP (Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo). Dr. Monteiro disfruta de beca del CNPq (Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico).

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue financiado por FAPESP y CAPES.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Carlos Manoel de Castro Monteiro, por UNIFESP.

Referencias

1. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22: 233-40.
2. Bertoni AG, Wong ND, Shea S, Ma S, Liu K, Preethi S, et al. Insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2007; 30: 2951-6.
3. Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T. Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1182-6.
4. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Ohrvik 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*. 2005; 48: 2229-35.
5. Feinberg MS, Schwartz R, Tanne D, Fisman EZ, Hod H, Zahger D, et al. Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcomes of non-clinically diagnosed diabetic patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 667-72.
6. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, et al. Prevalence and impact of MS on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1192-8.
7. Levantesi G, Macchia A, Marfisi RM, Franzoni MG, Maggioni AP, Nicolosi L, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 277-83.
8. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as risk factor for mortality. *Diabetologia*. 1999; 42: 1050-4.
9. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Hoffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1220-6.
10. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hanson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 2022-31.
11. Grundy SM, Cleeman JJ, 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; 112: 2735-52.
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EC, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-9.
13. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983; 51: 606.
14. Clavijo LC, Pinto TL, Kuchulakanti PK, Tenenbaum H, Fisman EZ, Tanne D, et al. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. *Cardiovasc Revasc Med*. 2006; 7: 7-11.
15. Tenenbaum A, Adler Y, Boyko V, Sakai M, Nagata I, Doi K, et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007; 153: 559-65.
16. Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Nagata I, Doi K, et al. Assessment of insulin sensitivity and insulin secretion from the oral glucose tolerance test in nonobese Japanese type 2 diabetic patients: comparison with minimal-model approach. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1439-40.
17. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113: 1888-904.
18. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZC, Menzies JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1769-75.

19. Huang PH, Chen JW, Lu TM, Yu-An Ding P, Lin SJ. Combined use of endothelial function assessed by brachial ultrasound and high-sensitive C-reactive protein in predicting cardiovascular events. *Clin Cardiol.* 2007; 30: 135-40.
20. Boulon C, Lafitte M, Richeboeuf V, Paviot B, Pradeou V, Coste P, et al. Prevalence of metabolic syndrome after acute coronary syndrome and its prognostic significance. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 1429-34.
21. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation.* 2004; 109: 714-21.
22. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1990-7.
23. Tamita K, Katayama M, Takagi T, Akasaka I, Yamamura A, Kajis S, et al. Impact of newly diagnosed abnormal glucose tolerance on long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2007; 71: 834-41.
24. Barr ELM, 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.* 2007; 116: 151-7.
25. Bartnik M, Rydén L, Maimberg K, Ohrvik J, Pyöralä K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart.* 2007; 93: 72-7.
26. Schnell O. The links between diabetes and cardiovascular disease. *J Intervent Cardiol.* 2005; 18: 413-6.
27. Nesto RW, Lago RM. Glucose: a biomarker in acute myocardial infarction ready for prime time? *Circulation.* 2008; 117: 990-2.