

# REVISIÓN

## DIABETES ¿UN CONCEPTO ENFOCADO EN REDUCCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR?

*Juan Pablo González Rivas.*

Clínica de Estudios Cardiometabólicos Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 3-8

### RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte de los pacientes con diabetes mellitus (DM). Estudios observacionales han demostrado que a mayor concentración de HbA1c mayor es el riesgo de presentar eventos cardiovasculares; sin embargo, investigaciones recientes señalan que en pacientes con ECV establecida o factores de riesgo asociados, alcanzar metas de control glucémico, iniciar tratamiento con insulina glargina de forma temprana, o una reducción de peso sostenida durante 5 años con cambios de estilo de vida, no establecen un beneficio en la reducción de riesgo en todas las causas de mortalidad incluyendo mortalidad cardiovascular. Discretos beneficios se han evidenciado en eventos macrovasculares y mortalidad a largo plazo con el tratamiento intensivo de la glucemia en pacientes de bajo riesgo cardiovascular y corta duración de la DM. La mayoría de los estudios coinciden en demostrar beneficios microvasculares al tratar intensivamente la glucemia, efecto que posiblemente se deba a que los criterios diagnósticos de DM se fundamentan en hallazgos de patología microvascular, lo cual sugiere la necesidad de formular nuevas herramientas diagnósticas de DM en la que su intervención reduzca contundentemente la aparición de ECV. Esta definición posiblemente debería preceder la aparición de hiperglucemia, la respuesta tal vez se encuentre en la determinación de resistencia a la insulina, sin embargo, actualmente no se cuenta con herramientas confiables para la detección de este trastorno.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. Mortalidad. Enfermedad cardiovascular. Resistencia a la insulina.

### ABSTRACT:

Cardiovascular disease (CVD) is leading death cause in patients with diabetes mellitus (DM). Observational epidemiologic data indicated that highest A1c levels are associated with highest risk of CVD; however, recent research suggests that in patients with established CVD or risk factors, achieving goals for glycemic control, insulin glargine start early, or a sustained weight loss for 5 years with lifestyle changes, do not provide a benefit risk reduction in all-cause mortality including cardiovascular mortality. One study with prolonged follow-up demonstrates a little benefit on macrovascular outcomes and mortality in patients with short duration of DM and low cardiovascular risk. Most studies agree that demonstrate benefits in treating intensively microvascular blood glucose, an effect that is possibly due to the diagnostic criteria for DM are based on findings of microvascular disease, suggesting the need to develop new diagnostic tools in DM his intervention strongly to reduce the occurrence of CVD. This definition probably should precede the onset of hyperglycemia, the answer may be in determining insulin resistance, however, currently there is no reliable tools for the detection of this disorder.

**Key words:** Diabetes mellitus. Mortality. Cardiovascular disease. Insulin resistance.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una condición que incrementa el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>1</sup>, evidenciándose en los últimos 30 años un aumento significativo en su prevalencia, siendo en la actualidad de 347 millones de personas en todo el mundo<sup>2</sup>. Estudios como el IDMP (International Diabetes Mellitus PracticeStudy)<sup>3</sup> muestran un pobre alcance de las

metas establecidas por las organizaciones internacionales para el manejo de la DM, sólo 3,6% de los paciente con DM tipo 2 (DM2) y 7,5% de los pacientes con DM tipo 1 (DM1), cursan con concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) <7%, presión arterial <130/80 mmHg y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) menor de 100 mg/dL, lo cual conlleva a un incremento significativo en la aparición de complicaciones microvasculares como consecuencia

Artículo recibido en: Octubre 2012 . Aceptado para publicación en: Diciembre 2012

Dirigir correspondencia a: Dr. Juan Pablo González Rivas; Email: juanpgonzalezr@hotmail.com

de esta entidad.

La DM2 es un trastorno metabólico de afectación multiorgánica, en donde la disfunción de la insulina juega un rol central. Por un lado, se caracteriza por resistencia a la insulina en algunos órganos como músculo esquelético, hígado, células beta y alfa pancreáticas, con hiperinsulinemia compensadora, y por otro, una sobre-estimulación en órganos que conservan la sensibilidad a la insulina como riñón, sistema nervioso central y ovarios<sup>4</sup>.

Un balance energético positivo y la predisposición genética han demostrado ser elementos centrales en la aparición de la DM<sup>5</sup>. Las definiciones actuales mantienen una visión glucocéntrica en el establecimiento de su diagnóstico<sup>6</sup>. Sin embargo, los estudios que han evaluado la relación entre el control de la HbA1c y la mortalidad han demostrado un escaso poder de reducción de riesgo al llevar la concentración de glucosa a la euglucemia (ACCORD) o cerca de ella (VADT, ADVANCE).

### 1- TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

El estudio “Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes” (ACCORD)<sup>7</sup>, fue un estudio diseñado para determinar si retornar a la euglucemia (HbA1c <6% grupo de tratamiento intensivo) pacientes con DM2 y con ECV o factores asociados, en comparación con un grupo de tratamiento estándar (HbA1c 7% - 7,9%), revierte los efectos observados en estudios epidemiológicos, en los que a mayor concentración de HbA1c mayor riesgo de mortalidad. La investigación fue detenida prematuramente debido a un incremento en la mortalidad (20%) observada en el grupo de tratamiento intensivo. Además, los pacientes de este grupo tuvieron de forma más frecuente aumento de peso mayor a 10 kg, eventos de hipoglucemia y retención de líquido.

El estudio “Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation” (ADVANCE)<sup>8</sup>, fue un estudio diseñado para evaluar el efecto del control de la glucemia en eventos cardiovasculares mayores con la reducción de la HbA1c < 6,5%

como tratamiento intensivo versus tratamiento estándar, el grupo de tratamiento intensivo utilizó gliclazida de liberación controlada y otras drogas requeridas para alcanzar esta meta de HbA1c; el resultado fue una reducción de la incidencia y la progresión de la nefropatía (21%) en el grupo de control intensivo. No se observó diferencia significativa en la presencia de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular o por mortalidad por cualquier causa.

El estudio “Veterans Affairs Diabetes Trial” (VADT)<sup>9</sup> fue diseñado para evaluar aspectos similares al estudio ACCORD y ADVANCE, sin embargo, este estudio contó con las particularidades de ser una población predominantemente masculina (97%), con concentración elevada de HbA1c (9,4%) y larga duración de la DM2 (11,5 años). El grupo de tratamiento intensivo alcanzó una HbA1c de 6,9% y el grupo de tratamiento estándar HbA1c 8,4%. No se observó diferencia significativa en mortalidad ni eventos cardiovasculares entre ambos grupos, y de igual forma no se observaron diferencias significativas en la tasa de complicaciones microvasculares.

Previamente, el estudio “United Kingdom Prospective Diabetes Study”(UKPDS) demostró que un manejo estricto de glucemia favorece una reducción de las complicaciones microvasculares<sup>10</sup>, y beneficios en complicaciones macrovasculares y mortalidad a largo plazo<sup>11</sup>. Este estudio se caracterizó por contar con una población más joven y con corta duración de la DM en comparación con la población de los estudios nombrados previamente.

Un reciente metanálisis<sup>12</sup> estudió la relación entre control de HbA1c y complicaciones de la DM. Para ello, se analizaron 14 estudios clínicos aleatorizados que incluyeron 28614 participantes con DM2 (15269 tratamiento intensivo y 13345 tratamiento estándar), demostrando que el control estricto de la glucemia no afectó el riesgo relativo de mortalidad por todas las causas incluyendo la mortalidad cardiovascular; sin embargo, se observó una reducción del 15% en la aparición de infarto agudo del miocardio no fatal. Además, el control intensivo de la glucemia demostró una reducción en la aparición de complicaciones mi-

crovasculares cuando se analizó de forma compuesta, y al ser analizado por separado se evidenció una reducción del 20% en la aparición de retinopatía y una reducción no significativa del 17% de nefropatía. El grupo de control intensivo cursó con un mayor riesgo de hipoglucemia, el cual es reconocido como un evento adverso que aumenta la mortalidad cardiovascular<sup>13</sup>.

Un estudio retrospectivo, que incluyó más de 47000 pacientes diabéticos, de la “Base de Datos de la Práctica de Investigación General del Reino Unido”, demostró una forma en J entre la relación del valor de HbA1c y la mortalidad luego de iniciado el tratamiento. Los paciente con HbA1c en 7,5% presentaron menor mortalidad general y menor número de eventos cardiovasculares, cuando se comparo con valores más bajos y más altos de HbA1c. Valores más bajos (6,4%; 6,1 – 6,6%) incrementaron la mortalidad y los eventos cardiovasculares en 52%, y valores más elevados (10,5%; 10,1 – 11,2) incrementaron estos eventos en 79%. La forma J entre la relación de HbA1c y mortalidad expuesta en este estudio reiteran de alguna manera los hallazgos reportados por el estudio ACCORD.

Recientemente fue presentado el estudio ORIGIN (Outcome Reduction with a Initial Glargine Intervention)<sup>14</sup>, el cual incorporó 12537 individuos de 50 o más años de edad, con elevación de la glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa o reciente DM2, en asociación con otros factores de riesgo, para recibir insulina glargina (meta  $\leq 95\text{mg/dL}$ ) vs cuidado estándar. El estudio fue realizado con un diseño factorial de 2 x 2 para además evaluar el uso de ácidos grasos n-3 vs placebo. Luego de una media de seguimiento de 6,2 años, no se observó diferencia significativa en eventos macrovasculares, ni microvasculares, con el uso de insulina glargina vs cuidado estándar, demostrando que el tratamiento temprano con insulina glargina, incluso en etapa de prediabetes, no agrega un beneficio cardiovascular mayor al tratamiento convencional. Interesantemente, a pesar que el tratamiento con insulina glargina se asoció con aumento de peso y mayores eventos de hipoglucemia, no condujo un aumento en el número de eventos cardiovasculares. El estudio afianza la seguridad cardiovascular y ausencia de

riesgo de cáncer con el uso de insulina glargina que había sido insinuado en algunos estudios epidemiológicos<sup>15,16</sup>.

Hasta este entonces, la mayoría de los estudios se orientaban con comparar intervenciones farmacológicas intensivas versus menos estrictas, sin que se encuentre un efecto cardiovascular beneficioso. El Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) es el primer estudio prospectivo aleatorio, controlado, diseñado para evaluar si los cambios intensivos de estilo de vida que generen pérdida de peso en individuos con DM2 reducen los eventos cardiovasculares. El estudio incorporó 5145 personas, con  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , que de forma aleatoria fueron asignadas para intervención intensiva de estilo de vida versus un programa general de apoyo en DM. Ambos grupos recibieron cuidados médicos rutinarios. El estudio fue detenido prematuramente en septiembre de 2012 por la NIH (National Institutes of Health), debido a que la intervención intensiva no redujo la aparición de eventos cardiovasculares. Resultado que se observó a pesar de que el grupo de intervención intensiva redujo notoriamente de peso, 8% de su peso inicial en el primer año y 5% a los 4 años, así como, el grupo de tratamiento intensivo también reportó mayor nivel de actividad física, mejoró la apnea obstructiva del sueño, menor uso de medicamentos y mejor calidad de vida. Se espera la publicación de este artículo<sup>3,17</sup>.

Hasta ahora, los mayores beneficios en la reducción de mortalidad y eventos cardiovasculares se lograron alcanzar con un manejo conjunto de la hiperglucemia, la presión arterial y el colesterol LDL. En el estudio STENO-2<sup>18</sup> se evaluaron 160 pacientes con DM2 y microalbuminuria persistente para recibir tratamiento intensivo versus tratamiento estándar. Luego de 13,3 años (7,8 años de intervención multifactorial y 5,5 años adicionales de seguimiento) se observó una reducción significativa en el riesgo de muerte de cualquier causa en el grupo de tratamiento intensivo comparado con el de tratamiento estándar (hazard ratio [HR] 0,54; 95% intervalo de confianza [IC], 0,32 a 0,89;  $p = 0,02$ ).

El riesgo de muerte de causa cardiovascular también fue mucho menor en el grupo de

tratamiento intensivo (HR 0,43; 95% IC 0,19 a 0,94;  $p = 0,04$ ). Las diferencias se fundamentaron en un mejor control de las diversas variables al final de la intervención: presión arterial sistólica:  $131 \pm 13$  mmHg intensivo vs  $146 \pm 18$  mmHg convencional; presión arterial diastólica:  $73 \pm 11$  mmHg intensivo vs  $78 \pm 10$  mmHg convencional; HbA1c  $7,9 \pm 1,2\%$  intensivo vs  $9 \pm 1,8\%$  convencional; colesterol LDL:  $83 \pm 30$  mg/dL intensivo vs  $126 \pm 36$  mg/dL convencional.

## 2- TRASTORNOS PREVIOS A LA HIPERGLUCEMIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

La hiperglucemia refleja un trastorno metabólico avanzado en el que su control a la normoglucemia no condiciona un punto de retorno claro en la reducción de riesgo cardiovascular<sup>19</sup>; de forma similar, estados de hiperglucemia que anteceden a los diagnósticos existentes de DM, conocidos como prediabetes, también han demostrado ser un factor que aumenta el riesgo de ECV<sup>20</sup>.

Posiblemente, el diagnóstico y manejo en etapas más tempranas a la hiperglucemia permitan prevenir la ECV. Es bien conocido como la resistencia a la insulina precede la aparición de la hiperglucemia, y este fenómeno ha demostrado ser un elemento que incrementa la mortalidad cardiovascular de forma independiente<sup>21</sup>; sin embargo, la detección de resistencia insulínica es un factor que no ha logrado ser establecido con claridad. Una de las herramientas más utilizada ha sido el HOMA, el cual es uno de los marcadores surrogados más importantes para la medición de resistencia a la insulina<sup>22</sup>, cuya utilidad se establece en estudios poblacionales que se elaboran en un sólo laboratorio y permite establecer percentiles comparativos dentro de la misma población donde se elaboró el estudio, lo cual limita notoriamente su utilidad clínica individual<sup>23</sup>.

Además, para la fecha, en contraste a la medición de la concentración de lípidos y lipoproteínas, no ha habido un intento por estandarizar los ensayos para evaluar las concentraciones de insulina, planteándose que la medición de los lípidos pudiera ayudar a los clínicos a identificar individuos que no sólo cursen con resistencia a la insulina,

sino además, a individuos con dislipidemias características de sujetos con resistencia a la insulina<sup>24</sup>. La presencia de triglicéridos (TG) elevados, baja concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y partículas pequeñas y densas de colesterol LDL, son las alteraciones lipídicas características de los pacientes con resistencia a la insulina. Se ha demostrado que un cociente TG/HDL  $> 3,5$  es un excelente predictor de sujetos con resistencia a la insulina, con una sensibilidad y especificidad comparable con la definición de síndrome metabólico (SMet) propuesta por el ATPIII<sup>25</sup>, sin embargo, se han observado variaciones significativas en el poder de detección de resistencia a la insulina en distintas razas, sugiriendo que este punto de corte tal vez no sea aplicable en todas las poblaciones<sup>24</sup>.

A pesar de esto, pocos individuos ( $\leq 10\%$ ) con altos valores de colesterol HDL o bajos valores de TG son insulino resistentes; igualmente, es rara la presencia de resistencia a la insulina en ausencia de dislipidemias<sup>23</sup>.

El SMet, establecido por los criterios de la Asociación Americana del Corazón, la Federación Internacional de Diabetes, y más recientemente un Consenso Conjunto de organizaciones<sup>26</sup>, se establece como una herramienta de gran utilidad clínica y epidemiológica para el reconocimiento de pacientes con riesgo para ECV y DM2.

Esta definición ofrece grandes ventajas clínicas debido a que sus criterios diagnósticos están fundamentados en herramientas comúnmente utilizadas y de bajo costo; sin embargo, erróneamente se ha establecido una analogía entre SMet y resistencia a la insulina, a pesar de que desde sus orígenes la resistencia insulínica se plantea como un desorden asociado al SMet y no como el elemento fisiopatológico que lo sustenta<sup>23</sup>.

Se destaca que existe una asociación significativa entre SMet y resistencia a la insulina ( $p < 0,001$ ), aunque el SMet tiene una baja sensibilidad (46%) y un bajo valor predictivo positivo (76%) para detectar sujetos con resistencia a la insulina<sup>27</sup>.

## CONCLUSIONES:

La principal causa de muerte y complicaciones

en pacientes con DM2 es la ECV. Más del 60% de todos los pacientes con DM2 mueren por esta causa, y un porcentaje mayor tienen serias complicaciones que ocasionan grandes costos para los pacientes, sus familias y la sociedad<sup>28</sup>. En base a lo observado en los estudios VATD, ACCORD y ADVANCE, se puede concluir que el tratamiento intensivo de la glucemia no reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 y factores de riesgo asociados, de hecho, se plantea la posibilidad de un efecto en J, en donde la normogluemia o valores cercanos a ésta incrementan la mortalidad. Desafortunadamente, estos estudios no evalúan estrategias en pacientes con bajo riesgo cardiovascular, sólo el UKPDS resalta un discreto beneficio cardiovascular a largo plazo en pacientes con corta duración de la DM, sugiriendo que el tratamiento intensivo pueda ser beneficioso en este grupo. EL estudio ORIGIN demostró que el manejo con insulina glargina en comparación con tratamiento estándar no adiciona un beneficio cardiovascular, ni tampoco lo empeora, a pesar del aumento de peso y eventos de hipogluemia que adiciona este medicamento. El estudio Look AHEAD demostró que los programas intensivos en la reducción de peso en pacientes con DM2 generan grandes beneficios en la calidad de vida del paciente, sin que tenga un impacto en la reducción de eventos cardiovasculares mayores.

El beneficio del tratamiento de la hipergluemia se manifiesta predominantemente en la reducción de las complicaciones microvasculares, hecho que plantea cierta lógica, debido a que los valores de corte establecidos en el diagnóstico de DM se encuentran fundamentados en la aparición de enfermedad microvascular, como es la retinopatía diabética.

El manejo actual del paciente diabético requiere un control individualizado de la hipergluemia que permita reducir las complicaciones microvasculares y un enfoque completamente enlazado al adecuado control de la hipertensión y la hipercolesterolemia para reducir el riesgo de ECV, evitando caer en una visión netamente glucocéntrica.

Posiblemente, la detección de resistencia a la insulina en etapas tempranas sea una opción a futuro que permita la reducción de ECV, sin em-

bargo, para el momento no se cuenta con una herramienta adecuada para el diagnóstico precoz de este trastorno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-431.
2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang Y-H, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet* 2011;378:31-40.
3. Chan JCN, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot J-M, Ferreira SRG, Hancu N, Ilkova H, Ramachandran A, Aschner P. Multifaceted Determinants for Achieving Glycemic Control. *Diabetes Care* 2009;32:227-233.
4. Reaven GM. Insulin resistance: from bit player to centre stage. *CMAJ* 2011;183:536-537.
5. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia* 2008;51:1781-1789.
6. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35:S11-S63.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.

10. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UK-PDS 33). *The Lancet* 1998;352:837- 853.
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
12. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343.
13. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:353-363.
14. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328.
15. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-1708.
16. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia* 2011;54:1308-1317.
17. National Institutes of Health (NIH). Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes. The Look AHEAD (Action for Health in Diabetes). Artículo en prensa. Publicado el 19 de octubre de 2012. Revisado el 2 de enero de 2013 en: <http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm>.
18. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
19. Tandon N, Ali MK, Narayan KM. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:7-22.
20. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1310-1317.
21. Robins SJ, Lyass A, Zachariah JP, Massaro JM, Vasan RS. Insulin resistance and the relationship of a dyslipidemia to coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1208-1214.
22. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005;54:333-339.
23. Reaven G. Wanted! A Standardized Measurement of Plasma Insulin Concentration. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2011;31:954-955.
24. Li C, Ford E, Meng Y, Mokdad A, Reaven G. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:4.
25. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
26. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640 - 1645.
27. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:1195-1200.
28. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Vasan RS, Meigs JB, Levy D, Savage PJ. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;115:1544-1550.