



Prediabétesz és kardiovaszkuláris kockázat

Járai Zoltán^{1,2}, Wittmann István³

¹Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Érsebészeti Tanszék, Angiológiai Tanszéki Csoport, Budapest

³Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II.sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Klinikai Központ, Pécs

Levelezési cím:

Járai Zoltán dr., Kardiológiai Profil, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest, 1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
kardiologia@szentimrekorhaz.hu

A prediabétesz (az emelkedett éhomi vércukor és/vagy csökkent glükóztolerancia) a cukorbetegség előállapota. Gyakori kórállapotról van szó: felmérések szerint a felnőtt lakosság 25-35%-a lehet érintett, de idősekben (65 éves kor felett) ez az arány elérheti akár a 45-50%-ot. A prediabéteszes személyek tünetmentessége miatt felismerése ritkán történik meg, annak ellenére, hogy a veszélyeztetett betegek szűrésére vonatkozóan egyértelmű ajánlás ismert. A prediabétesz felismerése azért fontos, mert ez az állapot fokozott kardiovaszkuláris rizikóval jár. Egyértelmű adatok bizonyítják a tünetmentes (szubklinikus) szervkárosodás fokozott kockázatát és gyakoriságát, akárcsak a manifeszt szív- és érrendszeri betegségek, így a koronáriabetegség, a stroke, a szívelégtelenség és a kardiovaszkuláris halálozás nagyobb rizikóját a prediabéteszes személyek körében. Egyre több adat igazolja, hogy a prediabétesz életmódbeli- és metforminnal történő kezelése nemcsak a diabétesz kockázatát, de végső soron a kardiovaszkuláris szövődmények kockázatát is képes csökkenteni.

Kulcsszavak: prediabétesz, kardiovaszkuláris kockázat, mortalitás, metformin

Prediabetes and cardiovascular risk

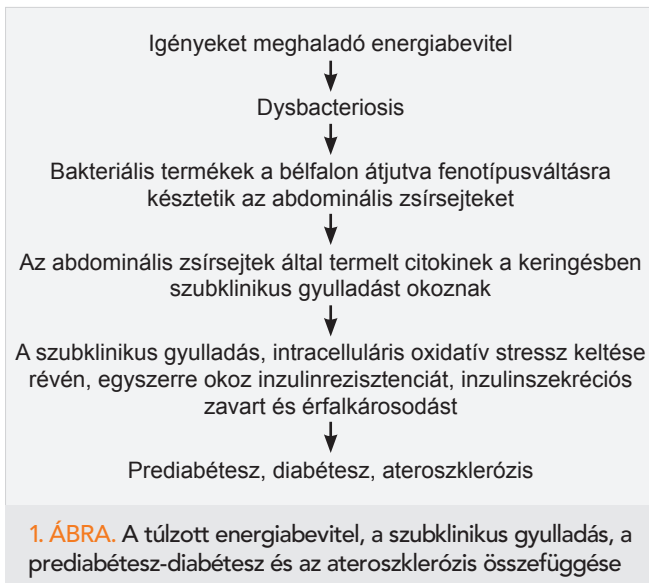
Prediabetes (impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance) is the preceding state of diabetes mellitus. Prediabetes is a prevalent disease: according to epidemiological studies 25-35% of the adult population is affected, but in elderly (65 years old and above) the prevalence can be even higher (45-50%). The subjects with prediabetes are usually asymptomatic, and this is the reason why this condition rarely diagnosed in spite of clear suggestions of the relevant guidelines for screening of population at high risk. However, the recognition of prediabetes is important, because it causes increased cardiovascular risk. Unequivocal data proves the increased hazard and frequency of subclinical organ damage, and manifest cardiovascular endpoints, like coronary heart disease, stroke and heart failure among patients with prediabetes. More and more data suggests that the treatment of prediabetes with lifestyle measures and pharmacotherapy decreases not only the risk of manifest type 2 diabetes, but also the risk of cardiovascular complications.

Keywords: prediabetes, cardiovascular risk, mortality, metformin

Bevezetés

A prediabéteszt a diabétesz előállapotának tartjuk. A prediabétesz és a diabétesz mellitus diagnózisa (mindvégig a 2-es típusú cukorbetegségre utalunk) a szénhidrát-anyagcsere romlásán alapszik, amit a vénás plazmaglükóz és a hemoglobin-A_{1c} (HBA_{1c}) mérésével

jellemzünk. A plazmaglükóz és a HBA_{1c} azonban folyamatos paraméter, a prediabéteszre és a diabéteszre megállapított küszöbértékek önkényesek, leginkább valamelyik vaszkuláris szövődmény mérhetően megemelkedett kockázatához viszonyítjuk. Akkor, amikor így teszünk, elválaszthatatlanul összekapcsoljuk a prediabéteszt és a diabéteszt a vaszkuláris betegségekkel (és az egyéb



társuló állapotokkal is, pl. szem-, vese, tumor stb.). Mivel így definiáljuk a kóros szénhidrátanyagcsere-értékeket, nem biztos, hogy a szénhidrátanyagcsere-zavar és a szövődmény között direkt ok-okozati összefüggés áll fenn. Sokkal elfogadhatóbbnak tűnik egy közös ok feltételezése mindkettő hátterében (1. ábra).

Ez az összefüggés-sorozat azonban nem zárja ki azt, hogy a prediabeteses és a diabeteses hyperglykaemia és hipertriglyceridaemia által okozott glükó-, illetve lipotoxicitás, hosszú fennállás esetén, additív tényezőként ne rontaná tovább a szubklinikus gyulladás által kiváltott károsodásokat.

A prediabetes fogalma, definíciója, szűrése

Eleinte a prediabetes mellett a „diabetes magas kockázata” megnevezés volt használatban. Ahogy azonban megismertük a prediabetes és a kardiovaszkuláris kockázatonövekedés összefüggését, a szakmai közvélemény mindinkább elfogadta a prediabetes terminológiát. Amikor bekerült a nemzetközi ajánlásokba az, hogy prediabetesben az életmódi kezelés mellett a metformin (amely jelenleg az egyetlen törzskönyvezett gyógyszeres terápia prediabetes indikációban) terápia is szóba jön, a prediabetes terminus technicus általánosan elfogadottá vált. Így tehát magának a fogalomnak a kialakulásában jelentős szerepet játszott a kardiovaszkuláris szövődményekkel való kapcsolata és a gyógyszeres kezelés indikációjának elfogadása.

A prediabetes definíciója kétféle mérési módszerre alapozott: az egyik a vénás plazmából történő, standard laboratóriumi módszerekkel végrehajtott glükózmérésre, a másik pedig a Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) szerint kalibrált HbA_{1c}-meghatározásra alapozott. A diagnózis felállítására a vénás plazmaglükózmeghatározásra alapozott módszer felhasználása esetén két időpontban történő mérés szükséges: éh-

gyomorra és az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) során a 2. órában. A Magyar Diabetes Társaság 2017. évi szakmai irányelve szerint prediabetesnek nevezük az emelkedett éhomi vércukorszintet (IFG-t) és a csökkent glükóztoleranciát (IGT-t). IFG esetében az éhomi plazmaglükóz értéke 6,1 mmol/l vagy annál nagyobb, de kisebb, mint 7,0 mmol/l. IGT csak orális glükóztolerancia-tesztel ismerhető fel, és akkor igazolható, ha az éhomi vércukor $\leq 7,0$ mmol/l, és az OGTT 2 órás értéke min. 7,8 mmol/l, de kisebb, mint 11,1 mmol/l (1. táblázat) (1).

Gyakran előfordul, hogy az OGTT során egyéb időpontokban is mérnek vércukrot, vagy az is, hogy inzulinszintet is meghatároznak. Hangsúlyozni szükséges, hogy a prediabetes állapotainak diagnózisához az OGTT során csak az éhomi- és a kétórás plazmaglükózszt szint szükséges, sem más időpontban levett vércukor, sem inzulinszint-mérés nem kell.

Diagnosztizálhatjuk azonban a prediabeteszt a HbA_{1c}-értékek alapján is. Amennyiben a HbA_{1c}-érték $< 5,7\%$, normális glükóztoleranciáról, amennyiben $\geq 6,5\%$ cukorbetegségről és amennyiben 5,7-6,4% közötti, prediabetesről beszélünk. Fontos megjegyezni, hogy a vénás plazmaglükózzal és a HbA_{1c}-vel megjelölt prediabeteszes populáció nem egyezik meg, habár jelentős az átfedés.

A prediabetes felismerése viszonylag ritkán történik meg, mert a betegek panaszmentesek és az orvosok nem veszik figyelembe azokat a körülményeket, amelyek mellett a szűrés elvégzése szükséges. Szűrést kell végezni (2), amennyiben:

1. A beteg BMI-je > 25 kg/m².
2. A beteg elsőfokú rokonai közt 2-es típusú cukorbetegség van.
3. A beteg anamnézisében CVD szerepel.
4. A beteg hipertóniás.
5. A beteg HDL-koleszterinje alacsony és/vagy magas a trigliceridszint.
6. Policisztás ovárium szindrómás nő.
7. A beteg fizikailag inaktív.

1. táblázat. A prediabetes diagnosztizálása a vénás plazmaglükózmérés felhasználásával a Magyar Diabetes Társaság és az EMMI közös 2017-es ajánlása alapján (1)

	Vénás plazmaglükózkoncentráció (mmol/l)
Normális glükóztolerancia: Éhomi vércukorszint OGTT kétórás érték	$\leq 6,0$ $< 7,8$
Emelkedett éhomi vércukor (IFG) Éhomi vércukorszint és OGTT kétórás érték	6,1-6,9 $< 7,8$
Csökkent glükóztolerancia (IGT)* Éhomi vércukorszint és OGTT kétórás érték	$\leq 7,0$ 7,8-11,0

*Amennyiben a kétórás érték megfelel az IGT-nek és az éhomi vércukor-érték $< 6,0$ mmol/l, akkor izolált IGT áll fenn, ha az éhomi plazmaglükózszt szint $> 6,1$ mmol/l, akkor IFG és IGT együttes fennállása állapítható meg.

8. Azoknál a nőknél, akiknél gesztációs cukorbetegség volt, élethosszi ellenőrzés kell 3 évente.
9. A szűrést 45 éves korban kell kezdeni.
10. Normáleredmények után 3 évente kell ismétetni a szűrést.

Epidemiológiai adatok

A prediabetes előfordulásáról kevés és meglehetősen eltérő adat található. Hazánkban kb. másfél-kétmillió ember szenvedhet diabéteszben, illetve kórmegelőző állapotában (1). Kínában 2010-ben a kóros glükózreguláció (emelkedett éhomi glükóz [IFG] + csökkent glükóztolerancia [IGT]) prevalenciáját 27,2%-ra becsülték (3). Az Amerikai Egyesült Államokban, egy 2015-re történő becslés szerint, a 18 évnél idősebb lakosság 33,9%-a szenvedhetett prediabetesben, de csak 11,6% tudott erről. A 65 év fölötti életkorban a prediabetes előfordulása 48,3% lehet (4). Az International Diabetes Federation (IDF) legfrissebb, 2017-ben megjelent összefoglalója szerint az IGT-vel élők száma a világon jelenleg 352 millióra tehető és 2045-re számuk elérheti az 587 millió főt (5).

Prediabetes és tünetmentes vaszkuláris károsodás

Az ateroszklerózis korai szakaszára jellemző, hogy mind a mikrocirkuláció, mind pedig a makroerek szintjén klinikai tünetek és események nélkül alakulnak ki jellegzetes vaszkuláris eltérések. E tünetmentes károsodások korai kimutatása segíthet a rizikóstratifikációban csakúgy, mint a veszélyeztetett betegek felkutatásában.

Az emelkedett vércukorszint az endothelium károsodását eredményezi a kapillárisok és az arteriolák szintjén egyaránt. A károsodás fő struktúrális eleme a szub-endotheliális membrán megvastagodása. A kiváltó mechanizmusok között számos olyan folyamat (pl. protein-kináz C-aktiváció, előrehaladott glikációs végtermékek [advanced glycation end products] – AGEs) formációja, reaktív oxigéngyökök felszabadulása, poliol út aktiváció, hexózamin út aktiváció, növekedési faktor overexpresszió, gyulladáscsökkentő citokin felszaporodása, hibás inzulin jelút-aktiváció stb.) állhat, amelynek kapcsolata ismert a hyperglykaemiával, de sem a károsító hatás kezdeti időpontja, sem pedig pontos molekuláris mechanizmusa nem teljesen tisztázott (6).

Úgy tűnik, hogy a mikrocirkulációban bekövetkező jellegzetes diabéteszes eltérések, illetve a szubklinikus ateroszklerózis már prediabetesben is kimutathatóak. A vizsgálatok alapján a szénhidrátanyagcsere-zavar összefüggése szorosabbnak tűnik a struktúrális eltérésekkel, mint a funkcionális károsodással.

A koronáriesemények szempontjából külön fontos az a megfigyelés, hogy prediabeteses személyekben a

coronaria-ateroszklerózis mértéke és a plakk vulnabilitás is a diabéteszes betegekéhez hasonlóan alakult, és súlyosabb mértékű volt, mint a normoglykaemiás kontrollszemélyekben. Multivariáns logisztikus regressziós analízis során a vulnabilis plakk előfordulás kockázata 10-szeres volt diabéteszesekben (esélyhányados [OR]: 10,8 [95% CI: 2,09–55,6], $p=0,005$) és négyszeres prediabetesesekben (OR: 4,13 [95% CI: 1,01–17,0], $p=0,049$). Mindezek alapján a szerzők a koronáriabetegség szempontjából már a prediabetest is rizikótenyezőnek vélik (7) és korai statinkezelést javasolnak (8).

Scicali és munkatársai 272 nem diabéteszes (éhomi vércukorérték $<5,6$ mmol/l) személy vizsgálatakor azt találták, hogy közülük a prediabetesesek (HbA_{1c}-érték: 5,7–6,4%) esetében magasabb a koronária kalcium (coronary artery calcium [CAC]) score (131,7±295,6 vs. 62,4±178,8 AU, $p<0,001$), és nagyobb a carotis intima-media vastagság (cIMT) (0,77±0,14 vs. 0,61±0,15 mm, $p<0,001$). Ráadásul a carotis plakk-kal rendelkezők aránya is nagyobb volt a prediabeteses csoportban ($p<0,01$). Többszörös lineáris regresszióval vizsgálva az cIMT a HbA_{1c}-szinttől függött ($p<0,001$), logisztikus regresszió alapján pedig a magasabb HbA_{1c}-szint a CAC és a carotis plakk jelenlétével mutatott összefüggést (p for trend for all $<0,001$) (9).

Egy prospektív vizsgálatban a prediabetes és olyan korai ateroszklerózis markerek, mint epikardiális zsírvastagság (EFT) és cIMT kapcsolatát vizsgálták. A 162 prediabeteses személyt 3 csoportba osztották az American Diabetes Association definíciója alapján (IFG, IGT és IFG+IGT). Mind az EFT, mind az cIMT nagyobb volt a prediabeteses csoportokban a normál kontrollokhoz képest (EFT: 7,0±2,0 mm versus 5,6±1,6 mm, $p<0,001$, cIMT: 0,81±0,20 mm versus 0,68±0,16 mm, $p<0,001$). A különbséget elsősorban az IGT-s betegek eredményezték, és mind a cIMT, mind az EFT esetében a 2 órás vércukorérték független prediktor volt (10). A carotis ateroszklerózis prevalenciája és súlyossága (carotis plakk vagy stenosis) valamint a glikémiás státusz közötti szoros összefüggést több nagyobb populáción végzett vizsgálat is igazolta (11, 12).

Prediabetes és a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázata

Prediabetesben a tünetmentes vaszkuláris károsodás fokozott kockázata mellett a klinikai események nagyobb rizikója is kimutatható.

2010-ben két nagy metaanalízis is foglalkozott ezzel a kérdéssel. *Sarwar és munkatársai* (Emerging Risk Factors Collaboration) közel 700 000 főből álló populációban kimutatták, hogy a koronáriabetegség rizikója mintegy 25%-kal nagyobb azoknál, akiknek az éhomi vércukor 5,6–6,09 mmol/l között van, azokhoz képest, akiknek a 3,9–5,59 mmol/l között van (13). *Ford és*

munkatársainak metaanalízise pedig az 1997 és 2008 között megjelent publikációk alapján azt mutatta, hogy függően a prediabétesz meghatározásától, a kardiovaszkuláris betegség (koronáriabetegség, szélütés, cerebrovaszkuláris megbetegedés, valamint mortalitás) kockázata nemtől függetlenül prediabétesz esetén 10-20%-kal nagyobb, mint normoglykaemia esetén (IFG [110–125 mg/dl] [18 vizsgálat]: RR 1,2 [95% CI: 1,12–1,28], IFG [100–125 mg/dl] [8 vizsgálat]: RR 1,18 [95% CI: 1,09–1,28], IGT [8 vizsgálat]: CVD RR 1,2 [95% CI: 1,07–1,34], IFG+IGT [6 vizsgálat]: RR 1,1 [95% CI: 0,99–1,23]) (14).

Egy nemrégiben megjelent, 53 prospektív kohortvizsgálatot tartalmazó és több mint 1,6 millió személy adatait feldolgozó tanulmány szintén igazolta prediabéteszben (csökkent glükóztolerancia – IGT – vagy emelkedett éhomi vércukor – IFG) a szív- és érrendszeri megbetegedés, valamint az összhalálozás fokozott kockázatát (15). Koszorúér-betegség esetében a rizikónövekedés kb. 10% volt IGT és 20% IFG esetében. Ugyancsak fokozott rizikót találtak szélütésre vonatkozóan is (IGT esetében 6%-os, IFG esetében 17-20%-os rizikónövekedéssel). Kiemelten fontos megállapítása volt az elemzésnek, hogy a kockázat növekedését az 5,5 mmol/l-es éhomi vércukorérték felett már észlelték, amely a szigorúbb (American Diabetes Association) prediabétesz definíció használatát támogatja.

Több vizsgálat is felhívja a figyelmet a szénhidrát-háztartás vizsgálatának fontosságára akut eseményen átesett betegek esetében. Így például ismert, hogy a prediabétesz és a nem diagnosztizált diabétesz aránya akut koronária szindróma miatt kezelt betegekben igen magas. Egy prospektív vizsgálatban akut MI miatt kezelt betegekben a kórházi elbocsátáskor 35%-ban diagnosztizáltak IGT-t, amely még a 3 hónapos kontroll során is 31%-nak adódott (16).

A prediabéteszes személyek ugyanakkor számos egyéb olyan rizikóval is rendelkezik (het)nek, amely szintén atherogen hatásúak (hipertónia, obesitas, kóros lipidszintek, krónikus gyulladás stb.), így erre is fokozott figyelemmel kell lenni. *López-Gonzalez és munkatársai* például azt találták, hogy az általuk vizsgált közel 60 000 spanyol munkás között azok, akiknél IFG igazolódott nagyobb volt a különböző CV-rizikóbecslő rendszerrel (REGICOR, SCORE) számított CV kockázata a normoglykaemiásokhoz képest (17), *Martinez-Larrad és munkatársai* pedig IGT esetében bizonyították ezt egy közel 4000 fős, véletlenszerűen kiválasztott kohortban (18).

Kérdés, hogy az inzulinrezisztenciának milyen szerepe van az ateroszklerózis és így a fokozott CV-kockázat kialakulásában. Egy 10 éves utánkövetéses vizsgálatban az inzulinrezisztenciával szövődött prediabétesz több, mint kétszeres CV-eseményráta rizikót eredményezett a nem inzulinrezisztens prediabéteszes betegeknél tapasztaltakhoz képest (19).

Prediabétesz és szívelégtelenség

A kardiovaszkuláris mortalitás jelentős hányadát a szívelégtelenséggel kapcsolatos halálozás adja, így érdemes áttekinteni a prediabétesz és a szívelégtelenség kapcsolatáról ismert néhány adatot.

Egy német munkacsoport megtartott ejekciós frakciójú személyekben szív MR-vizsgálattal összehasonlították a balkamra-funkciót és morfológiát, illetve remodellációt jellemző különböző indexeket normoglykaemiás (n=218), prediabéteszes (n=78) és diabéteszes (n=47) személyekben (átlagéletkor 56,1 év, 57% férfi). Azt találták, hogy a testtömegindextől, hipertónia meglététől kortól és nemtől függetlenül a diabéteszes és prediabéteszes betegek esetében korai remodellációs károsodás mutatható ki (20). A Candartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme (CHARM) résztvevői között utólagos analízissel felmérték a prediabétesz és a diabétesz prevalenciáját és azt találták, hogy az ejekciós frakciótól függetlenül figyelemreméltóan magas a prediabétesz és a nem diagnosztizált diabétesz prevalenciája ebben a betegcsoportban és a dysglykaemia rosszabb klinikai kimenetellel jár (21). A GISSI-HF-vizsgálat posthoc analízise során a diabétes mellitus (DM), valamint a prediabétesz prognosztikus erejét vizsgálták szívelégtelen betegekben. A vizsgálat során közel 7000 szívelégtelen beteg 3,9 éves utánkövetése során a résztvevőket a kiindulási anyagcsere-paraméterek alapján három csoportba osztották:

- DM (n=2852),
- pre-DM (n=2013), és
- nem-DM (n=2070).

A nem-DM csoporthoz képest az összhalálozás a cukorbetegségben jóval nagyobb volt (34,5% versus 24,6%), akárcsak az összetett végpont (összhalálozás és kardiovaszkuláris hospitalizáció) (63,6% versus 54,7%), ugyanakkor ezen végpontok tekintetében nem találtak különbséget a pre-DM-csoportban a nem DM csoporthoz képest (22).

Prediabétesz és halálozás kockázata

Nagy populáción végzett metaanalízisek bizonyították a prediabétesz mortalitást fokozó hatását is. Így például a korábban már idézett tanulmány szerint a prediabétesz (csökkent glükóztolerancia [IGT] vagy emelkedett éhomi vércukor [IFG]) az összmortalitás tekintetében fokozott rizikót jelent (a kockázatonövekedés mértéke IGT esetében 13%, IFG esetében 13-32% volt) (15). Egy nemrégiben megjelent, nagy koreai kohortban pedig több mint 12 millió személy 10 éves utánkövetésével azt találták, hogy az éhomi vércukorértékek 1 mmol/l-es emelkedése a prediabétesz vércukortartományban a vizsgált korosztálytól függően a mortalitás 10-32%-

os növekedésével jár (fiatalokban erősebb összefüggést találtak, mint idősekben) (23).

A prediabetes kezelése jár-e kockázat-csökkentő hatással?

Ha az emelkedett vércukorszint fokozza az érbetegségek kockázatát, akkor logikusnak tűnik, hogy annak csökkentése pedig visszafordíthatja ezen kockázatonövekedést. Ezzel kapcsolatban az eddig végzett klinikai vizsgálatok, illetve a jövőben lezáruló és jelenleg folyó klinikai vizsgálatok szolgáltathatnak némi támpontot.

A Diabetes Prevention Program során azt vizsgálták, hogy életmódbeli változtatások, metformin, vagy egy thiazolidindion késlelteti-e a prediabetes állapot átalakulását manifeszt diabéteszé (24). S bár ez bizonyítást nyert, arra nem szolgáltatott adatot a vizsgálat, hogy a kardiovaszkuláris események kockázata is csökkenthető-e prediabetesben.

Egy 2011-ben publikált prediabeteses adatait feldolgozó metaanalízis azt mutatta, hogy akár nem farmakológiai, akár farmakológiai intervenció történik a vércukorszint csökkentésére a fatális és nem fatális szélütések rizikója jelentősen csökkenthető (HR: 0,76, 95% CI: 0,58–0,99) ahhoz képest, ha nem történt beavatkozás (25).

Miután az inzulinrezisztencia a rendelkezésre álló adatok szerint egyértelműen fokozza a kardiovaszkuláris kockázatot, az inzulinrezisztenciát csökkentő életmódbeli intervenciók, illetve az inzulinérzékenységet fokozó gyógyszerek alkalmazása egyaránt csökkenthetik a kockázatot.

Ezt tükrözi a Magyar Diabetes Társaság ajánlása is, hiszen prediabetes fennállása esetén az irányelv életmód-terápiás tanácsok adását javasolja („A”) és e mellett megfontolandónak javasolja („E”) a metformin adását a 2-es típusú diabetes visszaszorítása érdekében (1).

Következtetések

Összefoglaló közleményünkben a prediabetes felismerésének fontosságát kívántuk kiemelni. A látszólag jóindulatú eltérés az ismertett tanulmányok szerint egyértelműen hozzájárul ahhoz, hogy világszerte, így hazánkban is szív- és érrendszeri betegségek adják a mortalitás döntő részét. A prediabetes ugyanis rendkívül gyakori eltérés, a populáció harmada-fele is érintett lehet. Ráadásul minden tanulmány arra utal, hogy növeli a kardiovaszkuláris kockázatot. Így a szív- és érrendszeri betegségekkel foglalkozó orvosok számára fontos tudatosítani, hogy kik azok a személyek, akiknél fontos a prediabetes szűrés elvégzése és a szükséges életmódbeli és/vagy farmakológiai intervenció elkezdése.

Irodalom

- Magyar Diabetes Társaság és az EMMI közös 2017-es ajánlása. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(1): 3–77.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S13–S27. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
- Shen X, et al. The diabetes epidemic in China: an integrated review of national surveys. *Endocr Pract* 2016 September; 22(9): 1119–1129. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP161199>
- <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>
- IDF Diabetes atlas. Eighth Edition 2017. www.diabetesatlas.org
- Grundy SM. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 635–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.080>
- Kurihara O, Takano M, Yamamoto M, et al. Impact of Prediabetic Status on Coronary Atherosclerosis. A multivessel angiographic study. *Diabetes Care* 2013; 36: 729–733. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc12-1635>
- Kurihara O, et al. Coronary atherosclerosis is already ongoing in pre-diabetic status: Insight from intravascular imaging modalities. *World J Diabetes* 2015; 6(1): 184–191. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v6.i1.184>
- Scicali R, et al. HbA_{1c} increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non-diabetic patients. *Atherosclerosis* 2016; 255: 102–108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.003>
- Altin C, et al. Assessment of Subclinical Atherosclerosis by Carotid Intima-Media Thickness and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Prediabetes. *Angiology* 2016; 67(10): 961–969. DOI: <https://doi.org/10.1177/0003319716643669>
- Yubero-Serrano EM, . A dysregulation of glucose metabolism control is associated with carotid atherosclerosis in patients with coronary heart disease (COR-DIOPREV-DIAB study). *Atherosclerosis* 2016; 253: 178–185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.903>
- Mostaza JM, et al. Carotid atherosclerosis severity in relation to glycemic status: A cross-sectional population study. *Atherosclerosis* 2015; 242: 377–382. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.028>
- Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010 Jun 26; 375(9733): 2215–22. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- Ford ES, et al. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1310–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.060>
- Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all causes mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 355: i5953. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5953>
- Norhammar A, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002 Jun 22; 359(9324): 2140–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09089-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09089-X)
- López-González AA, et al. relationship between blood glucose levels and cardiovascular risk in the Spanish Mediterranean population. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.3906/saq-1509-26>
- Martinez-Larrad MT, et al. Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in spanish population. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 114: 23–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2016.02.003>
- Salazar MR, et al. Insulin resistance: The linchpin between prediabetes and cardiovascular disease. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2016; 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164115610057>
- Storz C, et al. Myocardial tissue characterization by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal controls with preserved ejection fraction from the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017 Jul 26. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex190>
- Kristensen SL, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFREF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017 Dec; 31(5-6): 545–549. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6754-x>
- Dauriz M, et al. Prognostic Impact of Diabetes and Prediabetes on Survival Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure: A Post-Hoc Analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jul 5;6(7). pii: e005156. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005156>
- Yi SW, et al. Association between fasting glucose and all-cause mortality according to sex and age: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2017 Aug 15; 7(1): 8194. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08498-6>
- Knowler WC, et al. for the Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
- Hopper I, et al. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 813–823. DOI: <https://doi.org/10.1177/1741826711421687>