

Prediyabet

Prediabetes

Evrım Çakır

Amasya Sabuncuoğlu Serefettin Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Amasya

Özet

Prediyabet sıklığı tüm dünyada giderek artış göstermektedir. 2030'lu yıllarda 470 milyondan fazla kişide prediyabet izleneceği tahmin edilmektedir. Prediyabet, glisemik değerlerin normal ile diabetes mellitus (DM) arasında değiştiği DM gelişimi için yüksek risk grubunu tanımlamak için kullanılır. Prediyabette insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu glukoz seviyesinde aşikar değişiklik izlenmeden başlamaktadır. Gözlemsel çalışmalarda prediyabetin kronik böbrek hastalığı, küçük fiber nöropati, retinopati ve artmış serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu derlemede prediyabetin tanımı ve prediyabetin mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklarla birlikteliği değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Prediyabet, kardiyovasküler hastalık, retinopati, nefropati

Abstract

The prevalence of prediabetes is increasing over the world. It is estimated that more than 470 million people will have prediabetes by 2030. Prediabetes is defined as intermediate state between normal and diabetic glycaemic values and high risk categories for DM development. Insulin resistance and beta cell dysfunction start with prediabetes before marked glucose changes. In observational studies it has been reported that the relationship was found between prediabetes and chronic renal disease, small fiber neuropathy, retinopathy, cerebrovascular and cardiovascular disease. In this review, it was evaluated that the definition of prediabetes and its microvascular and macrovascular complications.

Key words: Prediabetes, cardiovascular disease, retinopathy, nephropathy

Prediyabet tanımı

Prediyabet terimi ilk olarak bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan bireyleri tanımlamak için 2003 yılında gündeme gelmiştir (1). Ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslar arası Diyabet Federasyonu (IDF) 2007 yılı raporunda BAG ve BGT kategorileri için "Glukoz Metabolizmasının Ara Bozuklukları" teriminin kullanılmasını önermiştir. 1979 yılında uluslar arası diyabet veri grubu bozulmuş glukoz tolerans testi (BGT); açlık plazma glukozunun (APG) 140 mg/dl'nin altında olması ve 2. Saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl arasında olması olarak tanımladı(2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1985'de BGT tanımlamak için bu değerleri kabul etti (3). Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ise ilk olarak 1997 yılında diabetes mellitus tanı ve sınıflama uzman komitesi tarafından APG'nun 110-125 mg/dl arasında olması olarak tanımlandı(4). Dünya sağlık örgütü (WHO) 1999' da bu kriterleri benimsedi (5). 2003 yılında yine uzman komite tarafından BAG için yeni eşik değeri belirlendi. Bu bildiride dört popülasyonun BAG için en optimum değeri bildirildi. Bu verilere göre diabet gelişimi için APG eşik değeri %100 sensitivite ve spesifite ile iki popülasyonda 94 mg/dl, bir grupta 97 mg/dl ve diğer popülasyonda da 103 mg/dl olarak verildi ve bu veriler ışığında BAG tanısı için APG eşik değerinin 110 mg/dl olmasının uygun olmadığı önerildi. BAG tanısı için APG eşik değerinin diabet gelişimini tahmin etmede sensitivite ve spesifitesini artırmak için 100 mg/dl olması belirlendi(6). Amerikan Diyabet Birliği 2003'de BAG ve BGT'yi prediyabet olarak adlandırdı (1) ve 2004'de uzman komitenin BAG için önerdiği değeri kabul etti (7). Ancak bu konuda WHO ve Uluslar arası Diyabet Federasyonu tarafından 2006 yılında yayımlanan son konsensus raporunda 1999 kriterlerinin korunmasını benimsedi. BAG tanısı için APG eşik değerini 110 mg/dl olarak kabul etti. 2010 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) glikolize hemoglobin düzeylerinin

%5.7-6.4 arasında olmasını diabet gelişimi açısından yüksek risk olarak bildirdi(8).

Prediyabet sıklığı tüm dünyada giderek artış göstermektedir. 2004 yılında Johnsen ve arkadaşlarının yayınladığı raporda daha önce DM tanısı almayan 6265 hastaya OGTT yapılmış ve %12 oranında BGT, WHO kriterlerine göre %11.8 oranında BAG, ADA kriterlerine göre de %37.6 oranında BAG izlenmiştir. Total prevalans WHO kriterlerine göre BGT ve/veya BAG varlığı %20.3 oranında izlenirken, BGT ve BAG birlikte %17.3 oranında izlenmiştir. Prevalans ADA kriterleri kullanıldığında BGT ve/veya BAG varlığı için %42.4 oranında saptanırken, BGT ve BAG birlikte %16.9 oranında saptanmıştır (9). Ülkemizde de TURDEP 2 verilerine göre izole BAG % 14.5, izole BGT %7.1, BAG ve BGT birlikte % 6.7 ve toplam prediyabetik nüfus %28.3 oranında izlenmiştir. 2030'lu yıllarda 470 milyondan fazla kişide prediyabet izleneceği tahmin edilmektedir(10). Prediyabet, glisemik değerlerin normal ile diabetes mellitus (DM) arasında değiştiği DM gelişimi için yüksek risk grubunu tanımlamak için kullanılır. Prediyabette insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu glukoz seviyesinde aşikar değişiklik izlenmeden başlamaktadır. Prediyabetin patogenezi üzerine ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda pankreas adacık hücrelerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, glukoz ile uyarılmış insülin sekresyonunda azalma izlenmiştir (11,12). Gözlemsel çalışmalarda prediyabet ile nefropati, küçük fiber nöropati, retinopati, kronik böbrek hastalığı ve artmış serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Prediyabet ve DM Gelişme riski

Normoglisemili hastada ortalama yıllık DM gelişim riski %0.7 iken (13), bu risk BAG veya BGT olan bireylerde %5-10 düzeylerine yükselmektedir (10,14). Amsterdamdan bildirilen çalışmada WHO

kriterlerine göre izole BAG veya izole BGT olan bireylerde 6 yılda diabet gelişme insidansı %33 ve %33.8 olarak, BAG ve BGT olan bireylerde de 6 yıllık kümülatif insidans %65 olarak bildirilmiştir(15). DESIR (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) çalışmasında açlık glukoz seviyelerine göre 1000 kişide DM gelişim oranı yılda; <5.6 mmol/l seviyelerinde erkekler için 1.8, kadınlar için 0.7; 5.6-6 mmol/l seviyelerinde erkekler için 5.7, kadınlar için 6,2 ve 6.1-6.9mmol/l seviyelerinde erkekler için 43.2, kadınlar için 54.7 olarak saptanmıştır (9).

Prediyalet ve Retinopati Gelişimi

Bu konuda veriler oldukça sınırlıdır. DPP çalışmasında BGT lı bireylerin %7.9 da, diabetik hastaların %12.6'sında diabetik retinopati izlenmiştir (16). Yakın zamanda yapılan retinopatinin değerlendirildiği 12 çalışmanın analizini içeren çalışmada 44623 hastanın verileri değerlendirilmiş ve total retinopati prevalansı %6.7, DM'ye özgü retinopati prevalansı %1.5 olarak saptanmıştır. Bilinen DM' si olan bireylerde diabete özgü retinopati prevalansı %9.4, yeni tanı DM varlığında %1, BGT varlığında %0.1 ve BAG varlığında %0.1 olarak bulunmuştur (17). Çin'den yapılan 3736 kişinin değerlendirildiği çalışmada katılımcılar 75 gr OGTT sonucuna göre; normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz regülasyonu (BGR) ve DM olarak 3 gruba bölünmüş. Diyabetik retinopati prevalansı DM'si olan bireylerde %9.4 izlenirken BGR olan bireylerde %2.5 oranında izlenmiş. BGR olan bireylerde hipertansiyon (odds oranı: 3.54, p=0.028) ve obezite (odds oranı: 3.53, p=0.028) varlığı diabetik retinopati ile ilişkilendirilirken, DM'li hastalarda retinopati hiperglisemi ile ilişkilendirilmiştir (18). Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glikolize hemoglobin ve APG'nin retinopatiyi öngörmedeki eşik değerleri için ROC eğrisi analizi yapılmış A1C için eğri altında kalan alan 0.71, APG için 0.65 olarak saptanmıştır. A1C için eşik değer %80 sensitivite ve %79 spesifite ile %5.5, APG için eşik değer %58 sensitivite ve %84 spesifite ile 5.8 mmol/l olarak saptanmış ve prediabetik süreçte retinopati geliştiği gösterilmiştir (19). Retinopati ve prediabet ilişkisi ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prediyalet ve Nöropati

İdyopatik periferik nöropatili hastaların %25 ile %62'sinde de prediabet (20, 21), %11-25 prediabetli hastada periferik nöropati(22) ve %13-21 oranında nöropatik ağrı bildirilmiştir (23). Nöropatik ağrı bozulmuş glukoz regülasyonunun en sık görülen semptomlarından biridir (24, 25). Novella ve ark.nın yaptığı çalışmada ağırlı nöropatili hastalarda BGT kontrollere göre daha fazla izlenmiş, semptomu olmayan hastalarda farklılık gözlenmemiştir(26). Farklı çalışmalarda da ağırlı nöropatili hastalarda BGT yüksek oranda izlendiği bildirilmiştir (24, 27). Otonomik fonksiyonların BGT olan bireylerde ve kontrol grubunda karşılaştırıldığı çalışmalarda BGT'li bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek otonom fonksiyon bozukluğu izlenmiştir (28, 29). Prediabetli kişilerde nöropati semptomları aşikar diabetes mellitusu olan hastalardan daha hafif seyreder. Sensöryal lifler motor liflerden daha fazla etkilenir, küçük sinir lifleri tutulumu erken bir belirtidir. Fizik muayene, öykü ve vibrasyon eşiği ölçümü ile nöropatinin değerlendirildiği kesitsel çalışmada 279 diabetik hastanın %26'da, 89 BGT olan hastanın %11.2'de ve 577 kişiden oluşan kontrol grubunun %3.9'da nöropati izlenmiş (22). Yine, başka bir çalışmada vagal disfonksiyon, BGT saptanan hastalarda kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptanmıştır (28).

Taiwan'dan yapılan prevalans çalışmasında sinir iletimi ve kalp hızı değişkenliği değerlendirilmiş ve HbA1c ve açlık glukoz seviyesi ile somatik nöropati arasında ilişki saptanmış, otonomik nöropati ile ilişki saptanmamıştır (30). Tüm bu çalışmalar nöropatide bozulmuş glukoz

regülasyonun katkısını göstermektedir ve idyopatik nöropatili hastalara oral glukoz tolerans test uygulanması önerilmektedir (31).

Prediyalet ve Kronik Böbrek Hastalığı

Glukoz metabolizma değişiklikleri ve hiperinsülineminin renal fonksiyon bozukluğuna neden olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (32-34). Framingham çalışmasında kronik böbrek hastalığı gelişiminde; BAG veya BGT grubunda %65 oranında artış (odds oranı-OR: 1.65), yeni tanı DM grubunda 3 kat artış (OR: 3.22) ve bilinen DM grubunda yaklaşık 5 kat artış (OR: 4.69) saptanmıştır (35). Yakın zamanda İrlandan yapılan çalışmada 91 kronik böbrek hastalığı olan birey değerlendirilmiş ve %18.7'de BAG, %7.7' de BGT ve %15.4 kombine BAG ve BGT izlendiği bildirilmiştir (36).

Prediyalet ve Kardiyovasküler Hastalık Riski

BGT, 1980 ve 1985 WHO kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalarda KVH ve periferik vasküler tıkaçıcı hastalık için potansiyel risk faktörü olarak saptanmıştır (37-41). Ancak BAG için kullanılan kriter APG eşik değerini 110 mg/dl olarak almaktadır ve bu çalışmalarda makrovasküler hastalık için BAG risk faktörü olarak bulunmamıştır. İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda BAG da BGT ile birlikte kardiyovasküler mortalite için artmış risk faktörü olarak saptanmıştır (42, 43). Güney Afrika'da yapılan çalışmada anormal glukoz toleransı koroner arter hastalığı olan bireylerde (50%) kontrollere göre daha yüksek oranda bildirilmiştir (40%). Norhammar ve ark.nın 2002 yılında yaptığı çalışmada, akut miyokard enfarktüsü (AMI) tanısı alan ve DM öyküsü olmayan hastaların %35'inde BGT'ı, %31'de de DM saptanmıştır (44). Almanya'dan bildirilen çalışmada, AMI ile takip edilen hastaların %32'de yeni tanı DM, %47'sinde prediabet saptanmıştır, sadece %20 hastada glukoz toleransı normal izlenmiştir (45). Tüm bu çalışmalarda stres hiperglisemisi olabileceği düşünülerek 3 ay sonra testler tekrarlanmıştır ve anormal glukoz metabolizmasına sahip hastaların çoğunda hipergliseminin devam ettiği izlenmiştir. Bu nedenle AMI ile başvuran tüm hastalara takip sırasında ve 3 ay sonrasında OGTT önerilmektedir. İki metaanaliz çalışmasında nondiabetik hipergliseminin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (46, 47). Prediabetin tüm nedenlere bağlı ölümleri ve kardiyovasküler mortaliteyi artırdığına dair de geniş çaplı yayınlar bulunmaktadır (43, 48-50).

Prediyalet ve inme

Serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastalarda asemptomatik diyabet ve BGT sıklığına ait bilgiler oldukça azdır. Avusturyada yapılan çalışmada akut SVO geçiren 238 hasta değerlendirilmiş, hastaların %20.2'sinde önceden bilinen diyabet, %16.4'ünde yeni tanı konulmuş diyabet, %23.1'inde BGT ve sadece %0.8'inde BAG saptanmıştır. Yazarlar, SVO geçiren hastalara nekahat döneminde oral glukoz tolerans testi önermiştir (51). Akut iskemik inme geçiren ve diyabet öyküsü bulunmayan 106 hastanın değerlendirildiği çalışmada, 81 hastada (%84.4; %38.5'inde BGT ve %45.8'sinde yeni tanı konulan diyabet) hastaneden taburcu edilirken, 62'sinde de (%66) üç ay sonra glukoz metabolizması anormal bulunmuştur (52). Üç merkezli bir çalışmada geçici iskemik atak ve iskemik olay ile başvuran ve DM öyküsü olmayan hastalarda BGT %28, DM % 24 oranında saptanmıştır (53). Prediabet günümüzde giderek artış göstermektedir ve mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır. Bu nedenle risk grubundaki hastaların erken taranması ve prediabet konusunda toplum bilincinin artırılması prediabetin neden olduğu komplikasyonlarla mücadelede önemli yer tutmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S33-50
2. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039-57
3. Diabetes mellitus. World Health Organization, 1985
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97
5. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999
6. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7
7. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S15-35
8. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S11-61
9. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004;47:1396-402
10. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-90
11. Matsui K, Oda T, Nishizawa E, et al. Pancreatic function of spontaneously diabetic torii rats in pre-diabetic stage. *Exp Anim* 2009;58:363-74
12. Shinohara M, Masuyama T, Shoda T, et al. A new spontaneously diabetic non-obese Torii rat strain with severe ocular complications. *Int J Exp Diabetes Res* 2000;1:89-100
13. Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3259-65
14. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305-12
15. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109-13
16. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007;24:137-44
17. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:145-50
18. Pang C, Jia L, Jiang S, et al. Determination of diabetic retinopathy prevalence and associated risk factors in Chinese diabetic and pre-diabetic subjects: Shanghai diabetic complications study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:276-83
19. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009;32:2027-32
20. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008;31:464-9
21. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006;63:1075-9
22. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:633-43
23. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393-400
24. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448-53
25. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:1294-9
26. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001;24:1229-31
27. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001;24:1225-8
28. Rezende KF, Melo A, Pousada J, Rezende ZF, Santos NL, Gomes I. [Autonomic neuropathy in patients with impaired glucose tolerance]. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:703-11
29. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:563-9
30. Hsu WC, Yen AM, Liou HH, Wang HC, Chen TH. Prevalence and risk factors of somatic and autonomic neuropathy in prediabetic and diabetic patients. *Neuroepidemiology* 2009;33:344-9
31. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:682-90
32. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes* 2002;51:1226-32
33. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: the Hisayama study. *Kidney Int* 1999;55:2450-6
34. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469-77
35. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005;28:2436-40
36. Razeghi E, Heydari P, Heydari M. The frequency of prediabetes and contributing factors in patients with chronic kidney disease. *Rev Diabet Stud* 2011;8:276-81
37. Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, et al. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000;43:156-64
38. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Predictors of early disease in the lower limbs. *Semin Vasc Surg* 1999;12:109-17
39. Tominaga M, Eguchi H, Manaka 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* 1999;22:920-4
40. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance. The Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med* 1998;128:524-33
41. Rodriguez BL, Curb JD, Burchfiel CM, et al. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1996;19:587-90
42. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31
43. Saydah SH, Miret M, Sung J, Varas C, Gause D, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001;24:1397-402
44. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-4
45. Lankisch M, Futh R, Gulker H, et al. Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2008;97:753-9
46. 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* 1999;22:233-40

47. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-55
48. 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* 2003;26:2910-4
49. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;20:163-9
50. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999;22:1262-5
51. Matz K, Keresztes K, Tatschl C, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care* 2006;29:792-7
52. Vancheri F, Curcio M, Burgio A, et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *QJM* 2005;98:871-8
53. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2005;165:227-33.