

Prevalência das complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes *mellitus* e síndrome metabólica*

Prevalence of micro and macrovascular complications and the risk factors in patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome

Paulo Cruz de Queiroz¹, Davi Caetano Aguiar², Rômulo Pedroza Pinheiro², Carolina de Castro Moraes², Italo Rossy Sousa Pimentel², Camila Lousada Herbster Ferraz³, Tânia Maria Bulcão Lousada Ferraz⁴

*Recebido do Hospital Geral de Fortaleza. Fortaleza, CE.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As complicações vasculares do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) são as principais causas de morbimortalidade nos países desenvolvidos e constituem preocupação crescente para as autoridades de saúde. Alguns fatores estão envolvidos na gênese das complicações crônicas do DM2, destacando-se a hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e o tabagismo, bem como disfunção endotelial, estado pré-trombótico e inflamação. Dentro deste contexto, as complicações do DM2, tanto micro como macrovasculares, emergem como uma das maiores ameaças à saúde em todo o mundo, levando a custos econômicos e sociais de enorme repercussão. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de complicações crônicas e os principais fatores de risco em pacientes com DM2 e com síndrome metabólica (SM), atendidos em hospital terciário da rede pública estadual.

MÉTODO: Estudo transversal, retrospectivo, descritivo realizado no período de março a agosto de 2009, por análise de dados de prontuários de pacientes portadores de DM e SM, atendidos no ambulatório de diabetes do Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF). Os dados foram registrados em um banco de dados no Excel e análises por frequência foram realizadas.

RESULTADOS: Foram avaliados 85 prontuários de pacientes diabéticos com SM, sendo 18,8% do sexo masculino e 81,2% do sexo feminino. Dentre as complicações microvasculares avaliadas, 41,4% apresentou neuropatia periférica sensitiva, 28,2% nefropatia e 16,4% retinopatia. Por outro lado das complicações macrovasculares, a mais frequente foi a doença arterial coronariana (DAC) (20%), seguida da doença vascular periférica (DVP) (14,1%). A prevalência de doença vascular cerebral (DCV) foi de apenas 4,7%.

CONCLUSÃO: Este estudo mostrou que pacientes portadores de DM2 e SM atendidos no serviço de Endocrinologia do HGF apresentaram menor prevalência de retinopatia e maior prevalência de neuropatia sensitiva periférica em comparação com estudos nacionais e internacionais em pacientes diabéticos. A prevalência de nefropatia, DAC, DVP e DVC foi concordante com os dados encontrados na literatura.

Descritores: Diabetes *mellitus*, Doença arterial coronariana, Doença vascular cerebral, Doença vascular periférica, Síndrome metabólica.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) are the main morbidity and mortality causes in the developed countries and constitute growing concern for the authorities of health. Some factors are involved in the genesis of these chronic complications of T2DM, standing out the hyperglycemia, high blood pressure, dyslipidemia and smoking, as well as endothelium dysfunction, thrombotic and inflammation state. Inside of this context, the micro and macrovascular complications of T2DM emerge as one of the largest threats to the health all over the world, taking at economical and social costs of great repercussion. The aim of this study was to evaluate the prevalence of chronic complications and the main risk factors in patients with T2DM and metabolic syndrome (MS), assisted at a tertiary hospital of the state public net.

METHOD: A cross-sectional study, retrospective, descriptive from March to August 2009, by analysis of data in medical handbooks of all the patients with T2DM and MS, assisted in a diabetes center of the Endocrinology Unit of the General Hospital of Fortaleza. The dates were registered in a database in Excel and analysis for frequency was made.

RESULTS: 85 patients were analyzed of which 18.8% were in the male gender and 81.2% in the female gender. Among the microvas-

1. Médico Residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Fortaleza. Fortaleza, CE, Brasil.

2. Graduando do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, CE, Brasil.

3. Médica Residente da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

4. Médica Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Fortaleza. Fortaleza, CE, Brasil

Apresentado em 02 de fevereiro de 2011

Aceito para publicação em 20 de junho de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Tania Maria Bulcão Lousada Ferraz

Rua Vicente Linhares, 614/300

60135-270 Fortaleza, CE.

Fones: 55 (85) 9988-9821 – 55 (85) 3486-6079

E-mail: taniaferraz@oi.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

culares complications appraised, 41.4% presented sensitive neuropathy peripheral, 28.2% nephropathy and 16.4% retinopathy. On the other hand of the macrovasculares complications, the most frequent was coronary arterial disease (20%), following by the peripheral vascular disease (14.1%). The prevalence of cerebral vascular disease was of only 4.7%.

CONCLUSION: This study shows that T2DM patients with MS assisted in Endocrinology Clinical of General Hospital of Fortaleza presented a smaller prevalence of retinopathy and a larger prevalence of sensitive peripheral neuropathy in comparison with other national and international studies in T2DM patients. The prevalence of nephropathy, cardiovascular disease, peripheral vascular disease and cerebrovascular disease were concordant with the data found in the literature.

Keywords: Coronary artery disease, Cerebrovascular disease, Metabolic syndrome, Peripheral vascular disease, Type 2 diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) representa um grupo de doenças metabólicas crônicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação¹. De uma forma geral, existem dois tipos de diabetes: tipo 1 e tipo 2. O diabetes tipo 1 inclui os casos que podem ser atribuídos a um processo autoimune e/ou destruição das células beta-pancreáticas por mecanismo desconhecido. O tipo 2 representa a forma mais comum, resultante de defeito na secreção de insulina ou resistência à mesma².

A hiperglicemia, por sua vez, manifesta-se por sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso e polifagia, além de complicações agudas que podem levar a risco de vida (cetoacidose diabética e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) ou complicações vasculares crônicas³.

O diabetes é uma doença de prevalência significativamente alta. Estima-se que cerca de 173 milhões de pessoas sejam acometidas pela doença. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de pessoas com diabetes *mellitus* atingirá a marca de 366 milhões em 2030, mais do que o dobro do número registrado em 2002⁴. A prevalência de DM no Brasil também segue uma curva ascendente. No final da década de 1980, a taxa na população adulta era estimada em 7,6%⁵. Estudo realizado em Ribeirão Preto, SP, numa população de mesma faixa etária, evidenciou aumento deste número para 12,1%, comparável ao observado em países desenvolvidos⁶. Não há informação publicada acerca da prevalência na cidade de Fortaleza, CE.

A presença concomitante de distúrbio de tolerância à glicose, dislipidemia, hipertensão arterial e excesso de peso ou obesidade caracteriza um complexo transtorno denominado síndrome metabólica (SM). A síndrome representa a anormalidade metabólica mais comum da atualidade e também a maior responsável por eventos cardiovasculares na população. Dessa forma, destaca-se sua importância do ponto de vista epidemiológico, tendo em vista a elevada mortalidade cardiovascular presente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil⁷. Estudo realizado na cidade de Vitória, ES evidenciou elevada prevalência da SM na população adulta: 29,8%⁸.

A presença de resistência à ação da insulina é um fator de fundamental importância fisiopatogênica, sendo considerado o elo entre os outros achados da SM^{3,9}. A frequência da SM depende do grupo avaliado. Nesse sentido, estudos mostram que na população porta-

dora de DM2, há alta prevalência desta síndrome^{10,11}.

As complicações vasculares do DM são a principal causa de morbimortalidade nos países desenvolvidos e constituem preocupação crescente para as autoridades de saúde¹². Alguns fatores estão envolvidos na gênese das complicações crônicas do DM2, destacando-se a hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e tabagismo^{13,14}, bem como disfunção endotelial, estado pró-trombótico e inflamação¹⁵. Pacientes com DM2 podem apresentar problemas de visão (retinopatia), doença renal (nefropatia) e lesão neuronal (neuropatias), que são as chamadas complicações microangiopáticas¹⁶⁻¹⁸. Também há risco aumentado de ocorrência das complicações ditas macroangiopáticas. Diabéticos do tipo 2 têm chance duas a quatro vezes maior de morte por doença cardíaca em relação a não diabéticos, e têm uma propensão quatro vezes maior de ter doença vascular periférica (DVP) e doença vascular cerebral (DVC)¹⁹⁻²⁴. Dentro deste contexto, as complicações do DM2, tanto micro como macrovasculares, emergem como uma das maiores ameaças à saúde em todo o mundo, levando a custos econômicos e sociais de enorme repercussão²⁵.

Os objetivos desse estudo foram descrever a prevalência das complicações micro e macrovasculares e os principais fatores de risco associados em pacientes com DM2 portadores de SM, atendidos em hospital terciário da rede pública estadual.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética da Instituição (protocolo nº 030913/09), realizou-se este estudo transversal, retrospectivo, descritivo, por uma série de casos, por análise de prontuários de 85 pacientes portadores de DM2 e SM atendidos no ambulatório de diabetes do Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Fortaleza, hospital público terciário do Estado do Ceará, no período de março a agosto de 2009. Todos os dados foram registrados em um banco de dados no Excel após o preenchimento de carta de fiel depositário. Critérios de SM pelo *National Cholesterol Education Program's - Adult Treatment Panel III* (NCEP – ATP III) foram aplicados. Foram excluídas as gestantes e os pacientes portadores de diabetes tipo 1 ou associados a outras endocrinopatias, bem como pacientes com dados incompletos. A ferramenta da pesquisa constou de uma ficha de avaliação da qual foram obtidas informações como idade, sexo, tempo de diabetes, tabagismo, atividade física, obesidade e história familiar de DM2 em parentes de 1º grau, bem como as complicações crônicas micro e macrovasculares e os critérios definidores de SM.

O diagnóstico de DM2 foi feito de acordo com os critérios das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. SM foi definida pelos critérios NCEP – ATP III, onde a presença de três ou mais desses critérios já definia a síndrome: circunferência abdominal maior que 102 cm em homens e 88 cm em mulheres; níveis pressóricos ≥ 130 ou 85 mmHg; glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres e triglicérides ≥ 150 mg/dL.

As complicações microvasculares avaliadas foram: retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica. A presença de retinopatia foi definida pelo encontro de pelo menos uma alteração no exame de fundoscopia direta (microaneurismas, hemorragia, exsudatos duros, neovascularização). A presença de nefropatia foi confirmada em pelo menos duas de três coletas de urina, dentro de três a seis meses de intervalo pela presença de albuminúria maior ou igual a 30 mg/24h, considerando

como microalbuminúria se valor entre 30 e 299 mg/24h e macroalbuminúria se valor maior que 300 mg/24h. A presença de neuropatia periférica foi definida por sintomas nos membros inferiores como dormência, parestesias, queimação ou ausência de sensibilidade no teste com monofilamento de 10 g.

As complicações macrovasculares avaliadas foram: doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular (DCV) doença vascular periférica (DVP). DAC foi diagnosticada por história de angina ou infarto miocárdico, bem como a interpretação de alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia, baseada no Código de Minnesota (onda Q patológica, infradesnívelamento do segmento ST e anormalidades da onda T). DCV foi estabelecida por relato prévio de acidente vascular encefálico ou presença de sequelas clínicas compatíveis. DVP foi diagnosticada apenas por história de claudicação intermitente ou ausência/diminuição de um ou mais pulsos periféricos em ambos os pés.

O peso foi mensurado em balança biométrica devidamente calibrada, em kg, com o paciente descalço e em uso de roupas leves. A altura foi medida na mesma balança em duas ocasiões, em metros (m). O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pela razão entre peso e altura ao quadrado em kg/m². Foram considerados obesos os indivíduos com valor de IMC maior ou igual a 30 kg/m². A circunferência da cintura abdominal foi medida por uma fita métrica na altura da cicatriz umbilical em cm. A pressão arterial foi aferida pela técnica auscultatória, segundo recomendam as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, utilizando esfigmomanômetro mecânico aneróide calibrado. A pressão sistólica foi registrada no início dos sons de Korotkoff e a pressão diastólica, ao final.

Dados laboratoriais foram avaliados mediante coleta de sangue venoso preferencialmente na região da fossa antecubital. Foram determinados: glicemia plasmática em jejum pelo método colorimétrico, triglicerídeos e HDL colesterol pelo método enzimático em mg/dL. A avaliação da albuminúria foi realizada utilizando a técnica colorimétrica automatizada em urina coletada durante 24 horas.

O tempo de diabetes foi calculado pelo tempo de reconhecimento da doença, independente do tratamento estipulado, se farmacológico ou não.

A presença de história familiar foi considerada positiva para parentes de primeiro grau (pais e irmãos).

Atividade física foi avaliada segundo os critérios do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). Foram considerados ativos os pacientes que mantêm atividade moderada ou caminhada durante mais de 30 minutos por 5 ou mais dias por semana.

Considerou-se fumante o consumidor de, pelo menos, um cigarro diário, por período não inferior a um mês, ou aquele que cessou o hábito de fumar, havia menos de 12 meses, de acordo com as normas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Após coleta de dados, foram inseridos no programa estatístico Epi-Info versão 6.0. Variáveis categóricas foram analisadas por frequência e para as variáveis contínuas, por média e desvio-padrão. Teste do Qui-quadrado foi utilizado para associações. O índice máximo de significância estatística foi $p < 0,05$.

RESULTADOS

O número total de pacientes diabéticos com SM estudados foi 85, sendo 16 do sexo masculino (18,8%) e 69 do sexo feminino

(81,2%). A média de idade foi de 57,4 anos. O tempo de duração do diabetes correspondeu a uma média de 6 anos e 6 meses, com variação de 1 mês a 31 anos. A maioria dos pacientes (80%) apresentou PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou estava em uso de anti-hipertensivos. Analisando toda a amostra, a média da PAS foi de 132 mmHg, enquanto a média da PAD foi de 80,4 mmHg. A mensuração da circunferência abdominal obteve um valor médio de 103,6 cm nos pacientes do sexo masculino e 97,5 cm nas pacientes do sexo feminino.

Em relação ao perfil lipídico, 97,6% dos pacientes apresentaram dislipidemia. A média do valor de triglicerídeos em mg/dL no total da amostra foi de $200,96 \pm 20,6$. A média do valor do HDL foi de 36,8 mg/dL e 44,0 mg/dL para homens e mulheres, respectivamente.

Analisando os fatores de risco cardiovasculares nos pacientes estudados, a prevalência foi de 80% para sedentarismo, 56% para história familiar de DM em parentes de primeiro grau e de 35% para obesidade. Apenas 7% dos pacientes eram tabagistas (Gráfico 1).

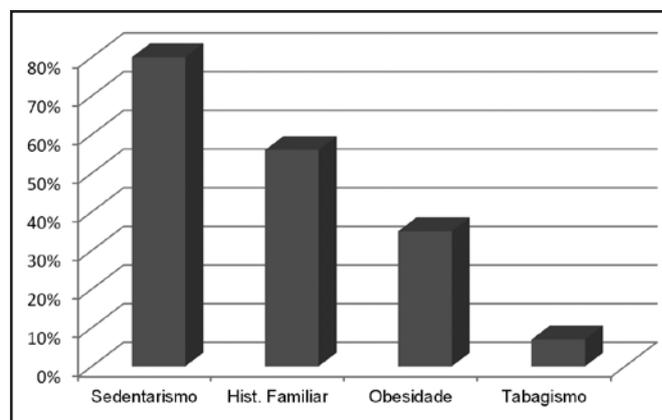


Gráfico 1 – Fatores de risco cardiovasculares na população estudada

De acordo com o gráfico 2, dentre as complicações microvasculares avaliadas, a mais prevalente foi a neuropatia periférica sensitiva (41,1%), seguida pela nefropatia (28,2%) e retinopatia (16,4%). Dentre as complicações macrovasculares, a mais frequente foi a DAC (20%), seguida da DVP (14,1%). A prevalência de DVC foi de apenas 4,7%.

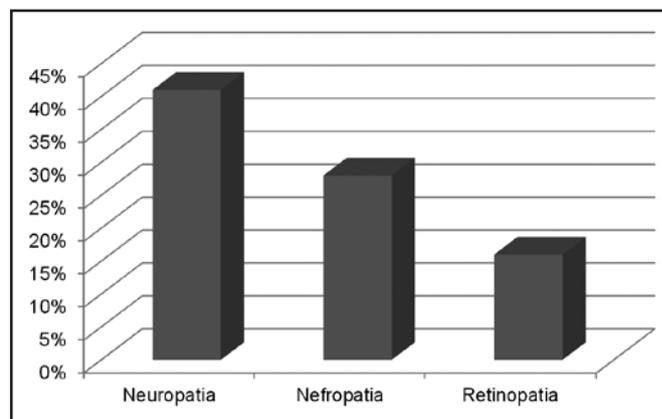


Gráfico 2 – Prevalência das complicações microvasculares na população estudada

O presente estudo demonstrou prevalência de 20%, 14% e 5%, respectivamente para DAC, DVP e DVC. Em relação à nefropatia, retinopatia e neuropatia, os valores de prevalência foram 28%, 16% e 41%, respectivamente (Gráfico 3). Por ser um hospital geral, o HGF atende pacientes diabéticos com diferentes níveis de complexidade. Isto pode explicar a diminuição da prevalência encontrada em todas as complicações vasculares crônicas, com exceção da neuropatia sensitiva distal.

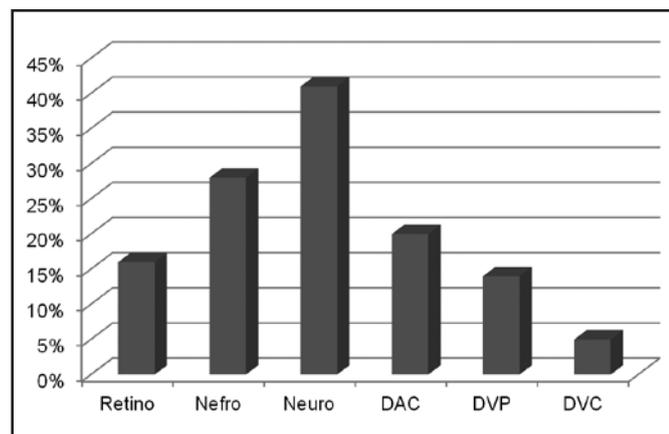


Gráfico 3 – Pacientes com diabetes mellitus e síndrome metabólica – Hospital Geral de Fortaleza

Retino = retinopatia; Nefro = nefropatia; Neuro = neuropatia; DAC = doença arterial coronariana; DVP = doença vascular periférica; DVC = doença vascular cerebral.

DISCUSSÃO

Vários estudos já demonstravam uma alta prevalência de SM em pacientes com DM2^{24,26}. Estudo realizado com 4542 pacientes mostrou que 60,8% dos diabéticos tipo 2 têm SM, de acordo com os critérios NCEP-ATPIII²⁸.

O impacto prospectivo da SM na incidência de doença vascular em pacientes com DM2 não está bem estabelecido, tendo em vista resultados conflitantes dos estudos que abordam essa questão. Graham e col.²⁷ mostraram que a presença de SM (critérios OMS) teve uma associação independente com doença cardiovascular. Outro estudo, uma *coorte* de 750 pacientes, indicou que SM (critérios ATPIII) foi significativamente determinante para a ocorrência de eventos vasculares tanto em diabéticos como em euglicêmicos³⁰. Entretanto, resultados contrastantes foram encontrados no estudo de Wiener, Wiener e Larson²⁶, bem como em *coorte* realizada com 1424 pacientes de origem asiática²⁷.

Recentemente, estudo do Centro de Diabetes da Universidade de Oxford concluiu que SM (critérios ATPIII, OMS, IDF, EGIR) é consistentemente um fator de risco independente para doença cardiovascular, IAM e AVE, mas não houve relação com as complicações microvasculares²⁸. Por outro lado, outros estudos têm demonstrado que diabetes isolado, comparado à presença de SM, acarretou em maior risco de doença coronariana e cardiovascular em 10 anos. Dessa forma, contribuíram para enfatizar a limitação de informações que existem sobre a estratificação de risco cardiovascular no contexto do DM2 associado à SM^{30,31}.

Ainda não há dados na literatura consistentes a respeito da real influência da SM no curso das complicações micro e macrovasculares em pacientes diabéticos. Estudos realizados em pacientes

com DM, não avaliados para SM, mostram prevalências de 24% a 34% de retinopatia, 20% a 37% de nefropatia, 30% de neuropatia, 9% a 21% de DAC e 18% de DVP²⁹⁻³².

No Brasil, também não há estudos disponíveis que avaliem o papel da SM na ocorrência de complicações vasculares crônicas em pacientes com DM2. Estudo transversal feito com 927 pacientes diabéticos no Rio Grande do Sul, não avaliados para SM, observou prevalência de DAC (36%), DVP (33%) e DVC (7%). Dentre as complicações microvasculares, observou-se a presença de nefropatia em 37%, retinopatia em 48% e neuropatia em 36%³². A prevalência das complicações, tradicionalmente associada com a duração do diabetes, teve valores semelhantes ao serem comparados pacientes com tempo de duração < 5 anos com outros com duração > 10 anos. Dos 85 pacientes, 19% não possuíam nenhum dos fatores de risco analisados (tabagismo, história familiar em parente de primeiro grau, sedentarismo e obesidade). Destaca-se no estudo a baixa frequência de tabagismo, de apenas 7%, e alta frequência de dislipidemia (97,6%). Observou-se que pacientes com mais de um fator de risco apresentaram maiores índices de complicações tanto micro quanto macrovasculares em relação aos demais. Não houve correlação estatística entre os níveis de triglicérides ou HDL colesterol com a prevalência das complicações.

Uma limitação do presente estudo foi a falta de clareza sobre o papel da SM no curso das complicações do diabetes, evidenciando a necessidade de estudos específicos nesse sentido. Observou-se que existe uma diferença na prevalência das complicações de acordo com o local avaliado, sugerindo a existência de vies de seleção em centros especializados e reforçando a necessidade de maiores estudos com base populacional.

CONCLUSÃO

Os dados mostraram que os pacientes diabéticos com SM e diabetes apresentaram menor prevalência de retinopatia e maior prevalência de neuropatia sensitiva periférica em comparação com outros estudos nacionais e internacionais em pacientes diabéticos. A prevalência de nefropatia, DAC, DVP e DVC nesta população foi concordante com os dados encontrados na literatura.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Intensive Diabetes Management. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2009.
2. American Diabetes Association. Medical Management of Type 2 Diabetes. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2008.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2008;31(Suppl 1):S12-S54.
4. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27(5):1047-53.
5. Pitta GBB, Castro AA, Soares AMN, et al. Perfil dos pacientes portadores de pé diabético atendidos no Hospital Escola José Carneiro e na Unidade de Emergência Armando Lages. J Vasc Bras 2005;4(1):5-10.
6. Torquato MT, Montenegro Júnior RM, Viana LA, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. Sao Paulo Med J 2003;121(6):224-30.
7. Sociedade Brasileira de Hipertensão. I Diretriz Brasileira de Diag-

- nóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Hipertensão* 2004;7(4):149-53.
8. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, et al. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(7):1143-52.
 9. Oliveria SA, Menditto LA, Ulcickas Yood M, et al. Barriers to the initiation of, and persistence with, insulin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007;23(12):3105-12.
 10. Keating GM, Croom KE. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67(1):121-53.
 11. Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabetes Complications* 2006;20(2):121-32.
 12. Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, et al. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation* 2007;116(19):2119-26.
 13. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multi-factorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91.
 14. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30(1):162-72.
 15. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357(24):2482-94.
 16. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl.1):S79-S83
 17. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005;112(5): 799-805.
 18. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9600):1687-97.
 19. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9677):1780-8.
 20. Stefan N, Weikert C, Ix JH, et al. Association of lower plasma fetuin-a levels with peripheral arterial disease in type 2 diabetes: response to Eraso et al. *Diabetes Care* 2010;33(4):e55; author reply e56.
 21. Manschot SM, Biessels GJ, Rutten GE, et al. Peripheral and central neurologic complications in type 2 diabetes mellitus: no association in individual patients. *J Neurol Sci* 2008;264(1-2):157-62.
 22. Mulè G, Cerasola G. The metabolic syndrome and its relationship to hypertensive target organ damage. *J Clin Hypertens* 2006;8(3):195-201.
 23. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28(7):1769-78.
 24. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. The effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the FIELD study. *Diabetes Care* 2009;32(3):493-8.
 25. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care* 2008;31:596-61.
 26. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(8):933-44
 27. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1-113.
 28. Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, et al. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation* 2007;116(19):2119-26.
 29. Mellen PB, Cefalu WT, Herrington DM. Diabetes, the metabolic syndrome, and angiographic progression of coronary arterial disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(1):189-93.
 30. Roelker E. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum* 2008;21(2):166-71.
 31. Bonadonna RC, Cucinotta D, Fedele D, et al. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care* 2006;29(12):2701-7.
 32. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(3):263-7.