

대사 증후군에서 관동맥 질환 발생의 기전 및 예방과 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실

차 봉 수 · 김 혜 진

Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease

Bong Soo Cha, MD and Hae Jin Kim, MD

Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Insulin resistance is characterized by an impaired physiological response to insulin. The constellation of insulin resistance, and several other metabolic and vascular disorders, is known as the insulin resistance syndrome, or metabolic syndrome. The characteristic features of metabolic syndrome include ; central obesity, hypertension, dyslipidemia and glucose intolerance, and abnormalities in both the endothelial cells and vascular function. Several studies have shown that insulin resistance is a predictor of coronary artery disease (CAD). Recent studies have described relationships between the entire constellation of components in metabolic syndrome and the risk of CAD. The increasing prevalence of the insulin resistance syndrome, and its strong association with risk of CAD, has highlighted the potential importance of its early diagnosis and aggressive treatment. The managements of metabolic syndrome include lifestyle interventions, aggressive treatment of the identified CAD risk factors, and the treatments of abnormal glucose tolerance and insulin resistance. The connection between insulin resistance, metabolic syndrome and coronary disease must be recognized, and it is important not only to manage the obviously apparent CAD risk factors, but also to identify and manage other sought factors. (Korean Circulation J 2003;33(8):645-652)

KEY WORDS : Insulin resistance ; Metabolic syndrome ; Coronary artery disease.

서론

인슐린 저항성이란 ‘인슐린의 작용에 대한 생리적인 반응의 결함’이라 할 수 있다.¹⁾ 인슐린 저항성은 제 2형 당뇨병 환자의 주요 요소로서, 제 2형 당뇨병 환자의 90% 이상에서 나타나며, 고혈당이 나타나기 수년 전부터 선행되는 것으로 생각된다.²⁾ 인슐린 저항성과 이에 따른 대사 이상 및 혈관계 이상들의 집합체를 인

슐린 저항성 증후군(insulin resistance syndrome), 또는 대사 증후군(metabolic syndrome)이라 한다.

인슐린 저항성과 대사증후군은 심혈관계 질환, 특히 관동맥 질환의 위험도 증가와 연관성이 있으며,³⁾ 대사 증후군으로 인해 관동맥 질환의 위험도와 사망률을 3배 정도 증가시키는 것으로 보고된 바 있다.⁴⁾ 본 저자는 대사증후군에서 관동맥 질환 발생의 기전과 치료에 관해 고찰해 보고자 한다.

교신저자 : 차봉수, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (02) 361-5440 · 전송 : (02) 393-6884
E-mail : bscha@yumc.yonsei.ac.kr

대사증후군의 병인과 진단

인슐린 저항성은 대사증후군의 근본 원인으로 제시되

고 있으며,⁵⁾ 환경적 요인 및 유전적 요인이 인슐린 저항성의 발생과 연관성이 있다. 환경적 요인으로 중심성 혹은 내장 비만, 육체 활동 감소, 노화 등이 인슐린 저항성 발생의 위험을 높인다. 인슐린 저항성이 있는 사람에서 특징적인 지방 분포의 이상을 보이는데, 내장 지방의 증가 및 근육, 간, 췌장 베타세포 등에 지방 축적 현상을 보인다. 피하지방과 비교하여 내장지방은 지질분해율이 더 높아 더 많은 양의 지방산을 문맥 순환 및 말초 순환계로 이동시키게 되고, 지방산을 우선적으로 대사에 이용하게 되면서 근육에서 포도당 이용 감소와 간에서의 포도당 생성 증가가 일어난다.⁶⁾ 노화가 인슐린 저항성을 일으키는 기전은 잘 알려져 있지 않으나, 노인에서 인슐린에 대한 반응이 감소되며, 이에 따른 말초 조직으로의 지방산 이동 증가와 관련이 있는 것으로 보인다.⁶⁾

인슐린 저항성의 발생에는 환경적 요인 외에 유전적 요소가 있다. 이는 단일 유전자 결함보다는 다인성의 유전자 이상일 것으로 추정되는데,⁷⁾ 당뇨병 환자의 직계 가족에서 인슐린 저항성이 증가되어 있음이 알려졌고,⁸⁾ 아프리카계 미국인과 라틴 아메리카계(Hispanics) 사람들에서 라틴 아메리카계가 아닌 백인보다 당뇨병의 발병 위험도가 2~3배 더 높다고 보고된 바 있다.⁹⁾ 드물지만, 심한 인슐린 저항성 환자에서 peroxisome proliferators-activated receptor(PPAR) gamma의 돌연변이가 보고되었다.¹⁰⁾

대사증후군의 진단에 있어 여러 진단 기준이 제시되고 있으며, 대표적으로 World Health Organization

(WHO)¹¹⁾와 National Cholesterol Education Program(NCEP)¹²⁾의 진단기준이 있다(Table 1). WHO의 기준은 제 2 형 당뇨병의 조기 발견에 중점을 둔 반면, NCEP 기준은 관동맥 질환 발생의 위험도에 초점을 두고 있다고 할 수 있겠다.

대사 증후군과 관동맥 질환

인슐린 저항성이 관동맥 질환 위험도 증가와 연관성이 있음은 여러 연구에서 증명되었다. Quebec Cardiovascular Study에서 고인슐린혈증이 관동맥 질환의 독립적 예측인자로 증명되었으며, Insulin Resistance Atherosclerosis Study에서 인슐린 저항성이 죽상경화증의 중증도 증가와 연관되어 있음을 보여주었다. 최근에는 대사증후군의 구성요소 집합체들이 관동맥 질환의 위험도를 증가시킨다는 여러 보고가 있었다.^{3,4)}

대사증후군의 구성요소는 인슐린 저항성, 당대사 장애, 이상지혈증, 중심성 비만, 고혈압, 죽상경화증, 혈관 장애 및 혈전 형성 등이 있으며, 이들 요소들은 각각 관동맥 질환의 위험도 증가와 관련이 있다(Fig. 1).

당대사 장애

인슐린 저항성은 내당능 장애(impaired glucose tolerance), 공복 혈당 장애(impaired fasting glucose)와 제 2 형 당뇨병 발생에 있어 주요 역할을 한다.⁸⁾ 인슐린 저항성이 나타나면서 보상적으로 인슐린 분비가 증가되어 정상 내당능을 유지하다가 췌장의 인슐린 분

Table 1. Published criteria for the diagnosis of the metabolic syndrome

	WHO	NCEP-ATP III
Hypertension	Current antihypertensive therapy and/or BP > 140/90 mmHg	Current antihypertensive therapy or BP > 130/85 mmHg
Dyslipidemia	Plasma triglyceride level > 150 mg/dL and/or HDL-C level < 35 mg/dL in men, < 40 mg/dL in women	Plasma triglyceride level > 150 mg/dL, HDL-C level < 40 mg/dL in men, < 50 mg/dL in women
Obesity	BMI > 30 kg/m ² and/or waist/hip ratio > 0.90 in men, > 0.85 in women	Waist circumference > 40 inches in men and > 35 inches in women
Glucose	Type 2 diabetes or IGT	Fasting blood glucose level > 110 mg/dL
Other	Microalbuminuria	
Requirement for diagnosis	Confirmed type 2 diabetes or IGT and any two of the above criteria. If normal glucose tolerance, must demonstrate three of the above criteria	Any three of above disorders

WHO : world health organization, NCEP ATP III : national cholesterol education program adult treatment panel III, BMI : body mass index, BP : blood pressure, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, IGT : impaired glucose tolerance

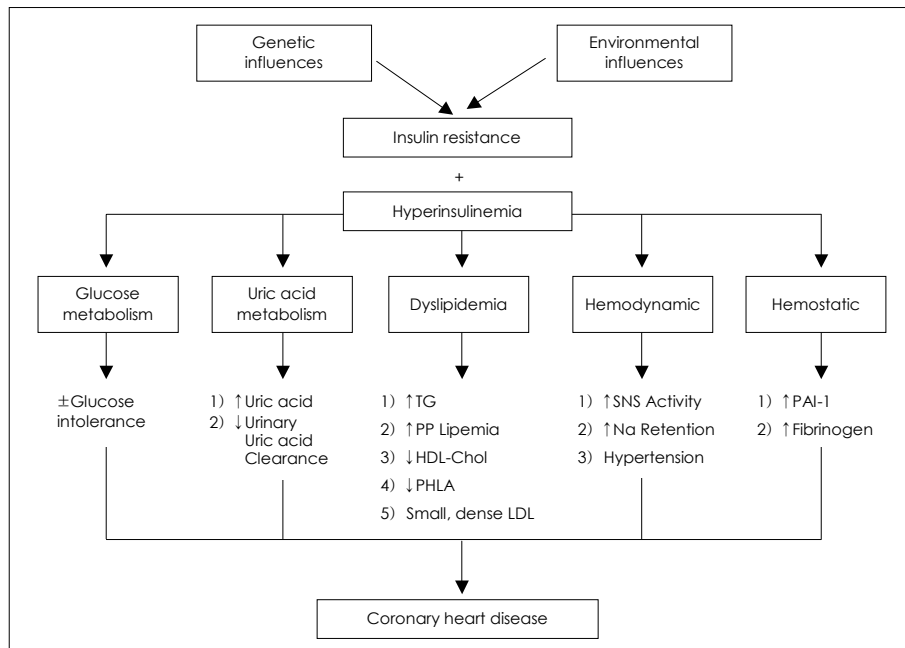


Fig. 1. Metabolic syndrome and coronary heart disease. TG : triglyceride, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol, SNS : sympathetic nervous system, PAI-1 : plasminogen activator inhibitor type 1, PP Lipemia : postprandial lipemia.

비능이 한계에 다다르면 포도당 불내성(glucose intolerance) 상태가 되고, 인슐린 분비가 더 부족하면 당뇨병 상태로 진행된다.

포도당 불내성은 관동맥 질환의 확립된 위험인자로, 여러 연구 결과에서, 혈당 증가가 관동맥 질환 증가와 연관되어 있음을 보고하였다. Framingham study에서 공복혈당이 90 mg/dL에서 125 mg/dL인 경우에도 공복혈당이 올라갈수록 관동맥 질환 위험도가 증가되었다.¹³⁾ 그러나, 혈당을 낮춤으로써 관동맥 질환의 위험도가 감소하는지에 대해서는 아직 논란이 있다.¹⁴⁾

이상지혈증

인슐린 저항성으로 인해 고인슐린혈증 상태가 되면 지방조직에서 혈류로의 지방산 배출이 증가하고, 간으로의 유리 지방산 유입 증가는 초저밀도지단백(very low-density lipoprotein, VLDL)의 생성 및 분비를 자극하여 고중성지방혈증을 초래한다.¹⁵⁾ VLDL은 cholesterol ester transfer protein(CETP)를 통해 고밀도지단백(high-density lipoprotein, HDL)과 저밀도지단백(low-density lipoprotein, LDL)로부터 VLDL로의 콜레스테롤 에스터(cholesteryl ester)의 이동을 자극

하여 HDL 콜레스테롤의 양이 감소한다.¹⁶⁾ 또한 triglyceride-enriched HDL로부터 apolipoprotein A-I(apoA-I)이 해리되고, 신장으로 apoA-I이 제거되면서, HDL의 reverse cholesterol transport 이용이 감소된다.¹⁷⁾ Triglyceride-enriched LDL은 지질분해를 거쳐 작고 조밀한 LDL(small dense LDL)이 된다.

이 모든 현상이 죽상경화증을 악화시키는 역할을 하는데, 첫째, CETP를 통해 cholesteryl ester를 전달받은 VLDL 증가로 인해 혈관벽에 더 많은 콜레스테롤이 전달될 수 있고,¹⁸⁾ 둘째, HDL 콜레스테롤과 ApoA-I의 감소로 reverse cholesterol transport에 관여하는 HDL이 감소하고, 이로 인해 HDL의 혈관벽에 대한 항죽상경화작용 및 항산화작용이 감소한다.¹⁹⁾ 셋째, small dense LDL은 더 쉽게 산화되고, 더 쉽게 혈관벽의 세포외기질(extracellular matrix)을 통과하여 부착하기 때문에, 크기가 크고 cholesteryl ester가 풍부한 LDL보다 더 죽상경화증을 악화시킨다.²⁰⁾

내장 비만

내장 비만이 심혈관계 질환 위험 증가와 연관되어 있음이 알려져 있고, Quebec Cardiovascular Study에서 내

장 비만은 허혈성 심질환의 강력한 독립적 위험 인자로 나타났다.²¹⁾ 앞서 언급한 바대로, 내장 지방은 더욱 인슐린 작용에 저항성을 보여 더 쉽게 지질분해가 일어나 문맥계의 유리지방산 유입이 증가되어 간에서의 중성지방 합성의 기질이 증가되게 하는 결과를 낳아, 인슐린의 일차 대사작용에 장애를 일으킬 수 있다. 내장 비만시 apolipoprotein B 농도가 증가하고, small dense LDL 증가와 HDL 콜레스테롤 농도 감소 및 중성지방 증가 등의 이상지혈증과 연관되어 있으며,²¹⁾ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 증가 및 고혈압, fibrinogen 증가, C-reactive protein과의 연관성도 보고되었다.²²⁾

고혈압

인슐린 저항성이 있는 사람에서 고혈압이 흔히 동반되고, 고혈압이 심혈관계 질환의 위험도를 높인다는 것이 잘 알려져 있다.²³⁾ 인슐린 저항성이 혈압을 높이는 기전은 아직 정립되지 않았으나, 인슐린 저항성은 혈관 내피세포에 의해 매개되는 염증 신호 및 혈관 확장 신호에 대한 혈관 반응에 변화를 일으키는 것으로 생각된다. 인슐린 저항성이 고혈압을 초래하는 가능성이 있는 기전으로는, 인슐린에 의해 매개되는 혈관 확장에 대한 저항성, 내피세포에서 산화질소(nitric oxide) 분비를 자극하는 인슐린 작용 장애, 혈관 확장제인 산화질소에 대한 반응성 감소, 교감 신경계 활성화, 염분 저류, growth factor 생성 자극으로 인한 혈관벽 평활근 세포 증식 및 내막 증식 등이 제시되고 있다.²⁴⁾

미세알부민뇨증

미세알부민뇨는 소변의 알부민 배출이 30~300 mg/24 hr인 경우로, 당뇨병성 신증의 진행을 예견하지만, 당뇨병 여부와 상관없이 심혈관계 질환의 독립적인 위험요소인 것으로 알려졌다.²⁵⁾ 미세알부민뇨는 인슐린 농도, 내장 비만, 이상지혈증, 좌심실 비대, 고혈압 등과 상관관계를 보였으며, von Willebrand factor, oxygen free radical과도 연관성을 보였다.²⁵⁾ 미세알부민뇨는 신장혈관, 심장혈관을 비롯한 혈관 전반의 내피세포 기능 장애, 인슐린 저항성 및 oxidative stress를 반영하는 것으로 생각된다.²⁶⁾

혈액 응고 및 섬유소 용해 장애

인슐린 저항성과 관련하여 혈액응고 및 섬유소 용해

(fibrinolysis) 과정에 변화가 동반되고, 이들간의 불균형은 급성 관동맥 증후군의 위험을 높인다. 섬유소 용해 장애는 인슐린 신호체계에 의해 매개될 수 있는데, 인슐린 저항성 환자에서 fibrinogen, factor VII, plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 농도 증가가 관찰되었으며, 이로 인해 심혈관계 질환의 위험이 증가함이 알려졌다. 대사증후군에서 fibrinogen 농도 증가의 기전은 확실하지 않지만 비만과 관련이 있는 것으로 생각되며, factor VII 활성도 증가는 식후 고지혈증시 증가하는 것으로 알려져 고지방식이 후 급성 관동맥 질환의 위험인자로 제시되었다.²⁷⁾ PAI-1은 섬유소 용해계의 주요 조절자로, 고인슐린혈증에서 내피세포 등에서 PAI-1 분비가 증가되면 섬유소 용해를 감소시키고 혈전 형성이 증가되어 급성 관동맥 질환의 위험도가 증가한다.²⁸⁾ 또한 혈관벽에서 PAI-1 농도 증가로 혈관 평활근 세포 이동을 증가시켜 죽상경화증을 진행시키는 것으로 보고되었다.²⁹⁾ 또한 인슐린 저항성은 혈소판 응집 증가 및 내피세포 기능 이상과 관련이 있는 것으로 알려졌다.

고요산혈증

고요산혈증 또한 대사증후군의 요소 및 심혈관계 질환의 위험 요소로 제시되고 있다.³⁰⁾ 혈중 요산 농도 증가가 심혈관계 질환의 위험을 높이는 기전으로는 혈소판 응집 및 부착이 잘 발생하고, 이상지혈증 및 고혈압과 동반되는 경우가 많고, 응고 성향이 높아지는 것이 있다.³¹⁾

대사증후군의 관점에서 관동맥 질환의 예방과 치료

관동맥 질환을 대사증후군의 관점에서 볼 때, 치료는 크게 세가지 방향으로 접근할 수 있다. 첫째, 체중 조절, 식이 조절 및 운동을 통한 생활 습관 개선, 둘째, 이상지혈증, 고혈압, 혈전 위험성 등 관동맥 질환의 위험인자들에 대한 치료, 셋째, 당대사 장애 및 인슐린 저항성에 대한 치료로 나누어 볼 수 있겠다(Fig. 2).¹⁾

생활 습관 개선

생활 습관 개선은 대사증후군의 예방 및 치료에 가장 중요한 방법이라 할 수 있다. 규칙적인 운동과 금연, 체

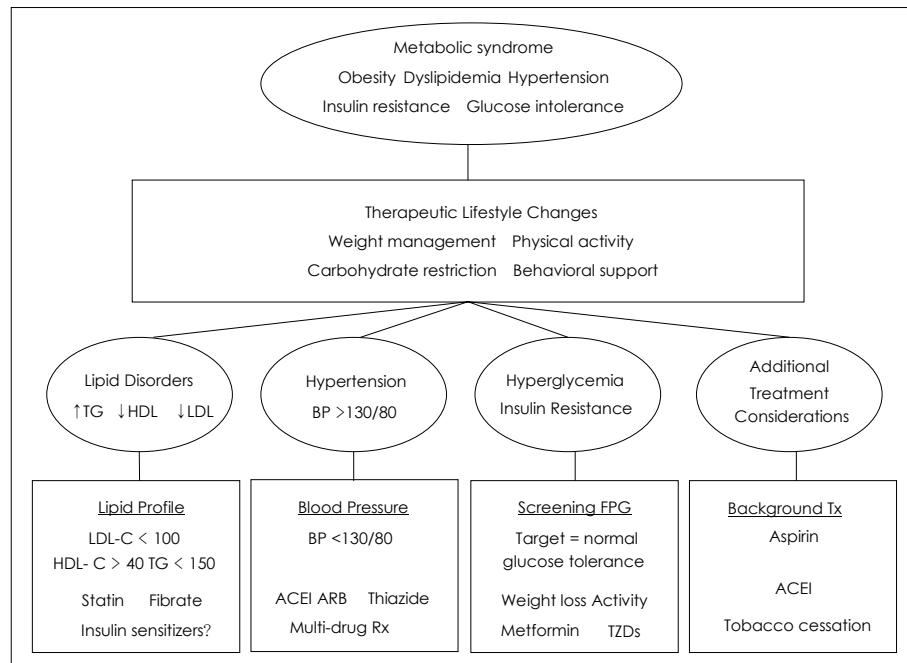


Fig. 2. Management approach for the metabolic syndrome.¹⁾ ACEI : angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin receptor blocker, BP : blood pressure, FBG : fasting plasma glucose, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol, TG : triglyceride, TZD : thiazolidinedione.

중감소, 식이 조절 등은 인슐린 저항성을 감소시키며, 이상지혈증 및 고혈압 치료에 대한 보조적 역할도 있다.³²⁾ 대사증후군 치료에 있어서 생활습관 개선의 효과는 여러 전향적 연구에서 증명된 바 있는데, 체중 감소와 운동을 통해 당뇨병 발생률을 50% 이상 감소시켰다.³³⁾³⁴⁾ United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서는 열량 섭취 감소를 통해 공복 혈당 감소를 보였고, 체중 감소가 동반되지 않았다 할지라도 식이 조절만으로도 대사장애에 의미있는 효과가 있음을 제시하였다.³⁵⁾ 또한, 운동과 체중 조절은 심혈관계의 건강과 삶의 질 향상에도 도움이 된다.³⁶⁾

이런 점에서 대사증후군의 치료는 생활 습관 개선에 대한 환자 교육에 주안점을 두어야 하며, 환자의 식이 습관을 고려한 식단 계획과 대사 상태를 고려한 치료 목표 수립이 필요하다.

이상지혈증 치료

생활 습관 개선이 이상지혈증 치료에 효과가 있으나, 많은 대사증후군 환자들은 NCEP 치료 기준을 만족시키기 위해서는 약물치료가 필요하다. 모든 인슐린 저항

성 증후군 환자는 매년 혈중 지질 수치를 측정하여야 하며, LDL 콜레스테롤은 100 mg/dL 이하, HDL 콜레스테롤 40 mg/dL 이상, 중성지방 150 mg/dL 이하로 유지하는 것이 이상적이다.¹²⁾

관동맥 질환자와 대사증후군 환자에서 LDL 콜레스테롤을 감소시키기 위한 치료제로 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG CoA) reductase inhibitor인 statin 제제가 1차 선택 약물로 고려된다. 최근의 Heart Protection Study에서는 LDL 콜레스테롤 수치가 100 mg/dL 미만인 환자에서도 statin 치료가 관동맥 질환 발생 감소에 도움이 되었다.³⁷⁾

Veterans Affairs HDL Intervention Trial(VA HIT)에서는 fibrate 제제가 HDL 콜레스테롤 농도가 낮은 심질환 환자에서 이차적인 관동맥 질환 발생을 줄였음을 보고하였고,³⁸⁾ 최근의 VA HIT study의 분석에서 제 2 형 당뇨병과 인슐린 저항성 환자에서도 효과가 있었다.³⁹⁾

낮은 HDL 콜레스테롤 농도와 고중성지방혈증을 보이는 환자에서 statin 치료나 statin, fibrate, niacin 병합치료도 효과가 있으며, 인슐린 저항성 개선제인 thia-

zolidinedione 제제(TZD)도 HDL 콜레스테롤 감소, 중성지방 농도 감소 및 small dense LDL 농도 감소 효과가 있는 것으로 보고되어, TZD가 당대사 장애가 동반된 이상지혈증, 인슐린 저항성 환자에서 도움이 될 수 있겠다.⁴⁰⁾

고혈압 치료

당뇨병 환자에서 고혈압의 적극적 치료가 심혈관 질환의 위험을 감소시킨다고 알려져 있으며, 더욱 엄격한 혈압 조절 기준이 제시되고 있다(130/80 mmHg, 미국 당뇨병 학회).⁴¹⁾ 고혈압이 있는 인슐린 저항성 환자에서도 당뇨병 환자와 마찬가지로 적극적 치료가 필요하겠다. Renin-angiotensin system의 심혈관계에서의 과발현이 인슐린 저항성을 일으키고, angiotensin-converting enzyme(ACE) inhibitor가 인슐린 저항성 개선 효과가 있다고 보고되었으나,⁴²⁾ 약제의 선택에 있어서는 아직 상반되는 의견들이 있다.

혈전증 예방

항혈소판 제제가 인슐린 저항성 환자를 포함한 관동맥 질환의 고위험군에서 도움이 되는 것으로 밝혀졌다.¹⁾

당대사 장애 및 인슐린 저항성 개선제

고혈당이 심혈관 질환의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있으나, 철저한 혈당 조절로 심혈관 질환의 위험을 낮출 수 있는지 여부는 아직 불분명하다. 대사증후군 환자에서 당뇨병이나 포도당 불내성이 있을 경우, metformin 이나 TZD 약물 같은 인슐린 저항성 개선제는 아직 연구 결과는 미흡하나, 관동맥 질환 위험도 감소에 효과적일 것으로 기대되고 있다.

Metformin은 간에서의 포도당 합성을 감소시키고, 말초 인슐린 저항성에도 약간의 작용을 할 것으로 생각된다. Metformin은 대사증후군 환자에서 당뇨병 발생 위험도를 감소시켰으며, UKPDS 결과 고식적 치료군에 비해 metformin 치료가 비만한 환자에서 심근경색증 위험 감소와 연관이 있었다.²⁵⁾ 이러한 기전은 아직 확립되지 않았으나, metformin은 중성지방과 LDL 콜레스테롤을 낮추고 PAI-1 농도를 낮추는 것으로 보고된 바 있다.⁴³⁾

TZD는 인슐린 저항성 개선제로 대사증후군의 다른 요소들에도 직접적인 개선 효과가 있을 것으로 생각된

다. Troglitazone in the Prevention of Diabetes (TRI-POD) study에서는 임신성 당뇨병의 과거력이 있는 여성에서 TZD 치료로 당뇨병 발생 위험도를 56% 감소시켰으며,⁴⁴⁾ 제 2 형 당뇨병이나 인슐린 저항성이 있는 환자에서 이상지혈증 교정 효과가 있었다. 또한 혈압 감소 효과 및 죽상경화증에 관여하는 염증성 사이토카인의 감소와 내피세포 기능 향상, PAI-1 감소 효과도 보고되었다.⁴⁵⁾ TZD가 심혈관계 질환의 위험도를 감소시키는지에 대해서 대규모 임상실험이 진행중에 있다.

결론

대사증후군은 초기에는 특이 증상이 없어 진단과 치료에 주의를 기울일 필요가 있다. 인슐린 저항성, 대사증후군 및 관동맥 질환 간에 연관성을 인식하고, 대사증후군이 있는 관동맥 환자를 평가함에 있어, 확인한 위험인자뿐만 아니라 다른 인슐린 저항성과 관련된 인자들을 찾아내고 관리하는 것이 보다 효과적이고 근본적인 접근 방법이 되겠다.

중심 단어 : 인슐린 저항성 ; 대사증후군 ; 관동맥 질환.

REFERENCES

- 1) Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, Peters Harmel AL, McLean BK, Peragallo-Dittko V, Buse JB, Fonseca VA, Hill JO, Nesto RW, Sunyer FX. *The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. Coron Artery Dis* 2003;14: 335-48.
- 2) Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. *Cardiovascular risk factors in confirmed pre-diabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? JAMA* 1990; 263:2893-8.
- 3) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- 4) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. *The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA* 2002;288:2709-16.
- 5) de Fronzo RA, Ferrannini E. *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care* 1991;14:173-94.
- 6) Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. *The metabolically obese, normal-weight individual revisited. Diabetes* 1998;47:699-713.
- 7) Taylor SI. *Lilly lecture: molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin-*

- receptor gene. *Diabetes* 1992;41:1473-90.
- 8) Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant pre-diabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive pre-diabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the pre-diabetic state. *Circulation* 2000;101:975-80.
 - 9) Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, Rewers M, Mykkanen L, Selby J, Howard G, Savage PJ, Hamman RF, Wagenknecht LE. Increased insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic Whites. *Diabetes* 1996;45:742-8.
 - 10) Hsueh WA, Jackson S, Law RE. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR- γ : a new approach to the macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:392-7.
 - 11) World Health Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of the World Health Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization: 1999.
 - 12) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary on the third report on The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
 - 13) Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Fasting and post-challenge glycemia and cardiovascular disease risk. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.
 - 14) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
 - 15) Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-8.
 - 16) Bruce C, Chouinard RA Jr, Tall AR. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu Rev Nutr* 1998;18:297-330.
 - 17) Horowitz BS, Goldberg IJ, Merab J, Vanni TM, Ramakrishnan R, Ginsberg HN. Increased plasma and renal clearance of an exchangeable pool of apolipoprotein A-I in subjects with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest* 1993;91:1743-52.
 - 18) Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, Colyvas N, Chaumeton AH, Tweedie-Hardman J, Kotite L, Kunitake ST, Havel RJ, Kane JP. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1767-74.
 - 19) Arai T, Wang N, Bezouevski M, Welch C, Tall AR. Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing the scavenger receptor B1 transgene. *J Biol Chem* 1999;274:2366-71.
 - 20) Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
 - 21) Tchernof A, Lamarche B, Prud'homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F, Lupien PJ, Despres JP. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629-37.
 - 22) Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46:1594-600.
 - 23) Osei K. Insulin resistance and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999;84:33J-6J.
 - 24) Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1998;316:823-8.
 - 25) Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria: a new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995;91:831-7.
 - 26) McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.
 - 27) Miller GJ. Lipoproteins and thrombosis: effects of lipid lowering. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:38-42.
 - 28) Sobel BE. Insulin resistance and thrombosis: a cardiologist's view. *Am J Cardiol* 1999;84:37J-41J.
 - 29) Hayes MG, Sobel BE, Taatjes DJ, Rincon M, Schneider DJ. Attenuation of migration of vascular smooth muscle cells by over expression of plasminogen activator inhibitor type-1. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:203A.
 - 30) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kinlign S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34:144-50.
 - 31) Sowers JR, Lester M. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999;22 (Suppl 3):C14-20.
 - 32) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
 - 33) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
 - 34) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
 - 35) UKPDS Group. UK prospective diabetic study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type 2 diabetic patients. *Metabolism* 1990;39:905-12.
 - 36) NIH Consensus for the DASH-sodium Collaborative Research Group. Physical activity and cardiovascular health. *JAMA* 1996;276:241-6.
 - 37) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 - 38) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schechtman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
 - 39) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH, Anderson JW. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2002;

- 162:2597-604.
- 40) Khan MA, St Peter JV, Xue JL. *A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone.* *Diabetes Care* 2002;25:708-11.
 - 41) Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. *Treatment of hypertension in adults with diabetes.* *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl 1):S80-2.
 - 42) Sowers JR, Bakris GL. *Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus.* *N Engl J Med* 2000;342: 969-70.
 - 43) Lebovitz HE. *Effects of oral anti-hyperglycemic agents in modifying macrovascular risk factors in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 1999;22:C41-4.
 - 44) Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Morroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. *Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women.* *Diabetes* 2002;51:2796-803.
 - 45) Plutzky J, Viberti G, Haffner S. *Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus and insulin resistance: mechanistic links and therapeutic targets.* *J Diabetes Complications* 2002;16: 401-15.