

Καρδιαγγειακές επιπλοκές και παράγοντες κινδύνου σε τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς

Περίληψη

Ν. Παπάζογλου
Κ. Σουλής
Χ. Μανές
Γ. Σκαραγκάς
Ι. Κοντογιάννης
Α. Ιωαννίδης
Κ. Βολουδάκης
Β. Ηλιάδης

Στα πλαίσια της πολυκεντρικής μελέτης (EURODIAB COMPLICATIONS STUDY) ερευνήθηκε ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου και παραγόντων κινδύνου σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 στον Βορειοελλαδικό χώρο (όπου την ευθύνη για την διεξαγωγή της έρευνας είχε το Διαβητολογικό Κέντρο του Γ.Ν. Άγιος Παύλος). Στην μελέτη έλαβαν μέρος 105 ασθενείς (49 άρρενες - 56 θήλειες), ηλικίας $32 \pm 10,3$ ετών και διάρκεια Σ. Διαβήτη (Σ.Δ.) $12 \pm 7,8$ ετών. Στο σύνολο των ασθενών μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση (ΑΠ), εκτιμήθηκε η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου και άλλων παραγόντων κινδύνου [Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), Πηλίκον περιμέτρου μέσης/ισχίων (M/I), λιπιδαιμικό προφίλ, κάπνισμα]. Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου ήταν $8,6\% \pm 0,03$ και της υπέρτασης $27,6\% \pm 0,5$. Ο ΔΜΣ βρέθηκε $23,9 \pm 3,6$, το πηλίκον M/I $0,82 \pm 0,15$, Χοληστερόλη $208,5 \pm 50,6$ και HDL $55,6 \pm 35,9$. Καπνιστές ήταν το $41\% \pm 0,05$ των ασθενών. Μέση ημερήσια δόσολογία ινσουλίνης ήταν $0,64 \pm 0,17$ μον/χιλ/24 ωρο και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης $9,7 \pm 2$. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τις μέσες τιμές της συνολικής μελέτης. Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε μεγαλύτερος επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης ($p < 0,0001$), μεγαλύτερος αριθμός καπνιστών ($p < 0,005$) και μεγαλύτερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($p < 0,0001$). Αντίθετα υπήρξε μικρότερη δόσολογία ινσουλίνης ($p < 0,002$), ενώ η σχέση M/I ήταν μικρότερη ($p < 0,02$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα στις υπόλοιπες υπό μελέτη παραμέτρους. Συμπέρασμα: Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου στους διαβητικούς τύπου 1 της Βορείου Ελλάδος δεν διαφέρει σημαντικά από αυτόν της συνολικής μελέτης, ενώ παρατηρείται σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός υπερτασικών και καπνιστών. Ο μεταβολικός έλεγχος υπολείπεται του συνολικού, η μέση δόση ινσουλίνης είναι μικρότερη, ενώ αναφορικά με την σωματική κατανομή του λίπους στον πληθυσμό μας υπερτερεί η γυναικείου τύπου.

Εισαγωγή

Εκτιμάται ότι στις 31 Ευρωπαϊκές χώρες, μέλη της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) με συνολικό πληθυσμό 850 περίπου εκατομμυρίων, τουλάχιστον 30 εκατομμύρια πάσχουν

από Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) εκ των οποίων 4 εκατομμύρια από τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενο-ΙΕΣΔ) ΣΔ¹.

Ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου στον ΣΔ έχει μελετηθεί εκτεταμένα^{2,3}. Όλες οι μελέτες εμφανίζουν αύξηση του επιπολασμού στη Στεφανιαία Νόσου (ΣΝ) στους διαβητικούς. Όμως, οι περισσότερες έρευνες μελετούν άτομα μεγάλης ηλικίας, που στην συντριπτική τους πλειοψηφία πάσχουν από Μη-Ινσουλινο-Εξαρτώμενο Σακχαρώδη Διαβήτη (ΜΙΕΣΔ), ενώ στις λίγες που περιελάμβαναν και νεαρά άτομα δεν υπήρχε διαχωρισμός μεταξύ των ΙΕΣΔ και των ΜΙΕΣΔ. Αναφορικά με τις μελέτες που αφορούν τον ΙΕΣΔ, ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου κυμαίνεται από 4-21% ανάλογα με τα χρησιμοποιηθέντα κριτήρια, τον εξεταζόμενο διαβητικό πληθυσμό και την διάρκεια του ΣΔ⁴.

Η Eurodiab IDDM Complications Study είναι μια μελέτη τυχαίως επιλεγμένων ΙΕΣΔ ασθενών που παρακολουθούνται σε 31 διαβητολογικά κέντρα 16 Ευρωπαϊκών χωρών που μελέτησε τις μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές του ΙΕΣΔ. Λεπτομέρειες της μελέτης και τα αποτελέσματα για τις μικρο-αγγειακές επιπλοκές έχουν ήδη δημοσιευθεί⁵ ενώ για τις μακροαγγειακές επιπλοκές είναι ήδη υπό δημοσίευση.

Στην μελέτη αυτή έλαβε μέρος και το Διαβητολογικό κέντρο μας μόνο από την Βόρεια Ελλάδα.

Σε αυτήν την εργασία συγκρίνουμε τους δείκτες μεταβολικού ελέγχου και των επιπολασμών της καρδιαγγειακής νόσου και των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης της μεταξύ των ασθενών μας και του συνολικού διαβητικού πληθυσμού της μελέτης Eurodiab.

Ασθενείς και Μέθοδοι

Συνοπτικά στην μελέτη συμμετείχαν 3250 ασθενείς (1668 άρρενες - 1582 θήλειες) από 31 κέντρα 16 Ευρωπαϊκών χωρών. Σε κάθε κέντρο στρατολογήθηκε τυχαίο δείγμα ΙΕΣΔ ασθενών και εκτιμήθηκαν οι καρδιαγγειακές επιπλοκές και οι παράγοντες κινδύνου με την χρήση. Το κέντρο μας συμμετείχε με 105 ασθενείς (49 άρρενες και 56 θήλειες).

Ως Ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης ορίστηκε ο ΣΔ που διεγνώσθη προ της ηλικίας των 31 ετών και ο οποίος εντός του πρώτου έτους από την διάγνωση απαιτήσε συνεχή μέχρι σήμερα ινσουλινοθεραπεία.

Από την μελέτη αποκλείστηκαν οι έχοντες ΣΔ κάτω του έτους και οι έγκυες γυναίκες.

Όλοι οι ερευνητές ακολούθησαν τυποποιημένες διαδικασίες που περιεγράφησαν αναλυτικά σε εγχειρίδιο, επιπροσθέτως δε παρακολούθησαν σεμινάρια πρακτικής εξάσκησης και αξιολόγησης. Όλες οι εργαστηριακές μετρήσεις και αξιολογήσεις εγένοντο στην έδρα της καθοδηγητικής ομάδας (Λονδίνο).

Η ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου ορίστηκε το κλινικό ιστορικό Εμφράγματος Μυοκαρδίου (ΕΜ), στηθάγχης, στεφανιαίας παράκαμψης ή στοιχεία ισχαιμίας σε κλασικό ΗΚΓ 12 απαγωγών κωδικοποιημένο κατά Μιννεσότα. Καπνιστές εθεωρήθησαν οι κάνοντες χρήση κάθε είδους καπνού (σιγαρέτα, πιπα, πούρα κλπ.) κατά την διάρκεια της μελέτης. Η Αρτηριακή Πίεση (ΑΠ) εμετρήθει στην καθιστή θέση και καταχωρείτο στα πλησιέστερα 2 mmHg (ζυγή αριθμηση), με την χρήση σφυγμομανόμετρου τυχαίου μηδενός Hawksley. Ελήφθησαν δύο μετρήσεις και στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τους. Ως υπέρταση ορίστηκε Συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) ≥ 160 mmHg και/ή Διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) ± 95 mmHg, ή η χρήση αντιυπέρτασικής αγωγής. Ως ΔΑΠ κατεγράφετο η εξαφάνιση των ήχων Korotkov (φάση V). Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) υπελογίσθη διαιρώντας το βάρος (Kg) δια του ύψους (m²). Η περιμετρος της μέσης μετρήθηκε στο μέσο μεταξύ του θωρακικού κλωβού και της λαγονίου ακρολοφίας, η δε περιμετρος των ισχίων εμετράτο στο ύψος των μειζόνων τροχαντήρων (σε μη ψηλάφηση κατεγράφετο η μέγιστη γλουτιαία περιμετρος). Υπολογίσθηκε η σχέση Μέσης/Ισχίων (M/I).

Οι στατιστικές συγκρίσεις έγιναν με την χρήση unpaired t tests.

Αποτελέσματα

Πληθυσμακά δεδομένα

Στην Θεσσαλονίκη μελετήθηκαν 105 ασθενείς (49 άρρενες - 46,7%, 56 θήλειες - 54%). Η μέση ηλικία ήταν 31,2 ($\pm 10,5$) έτη και η μέση διάρκεια του ΣΔ 13,2 ($\pm 10,1$) έτη. Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης Eurodiab των 3250 ασθενών οι 1668 (51,3%) ήταν άρρενες και 1582 (48,7%) θήλειες. Η μέση ηλικία ήταν 32,7 ($\pm 10,2$) έτη και η μέση διάρκεια του ΣΔ 14,7 ($\pm 9,3$) έτη. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (Πίν. 1).

Πίνακας 1.

	Θεσσαλονίκη	Eurodiab	p
Συνολικός πληθυσμός	105	3250	
Άρρενες	49 (46,7%)	1668 (51,3%)	ns
Θήλειες	56 (54%)	1582 (48,7%)	ns
Μέση ηλικία (έτη)*	31,2 (± 10,5)	32,7 (± 10,2)	ns
Μέση διάρκεια ΣΔ (έτη)*	13,2 (± 10,1)	14,7 (± 9,3)	ns

* Μέσες τιμές (mean values) + ή - μία τυπική απόκλιση SD

Καρδιαγγειακή νόσος

Καρδιαγγειακή νόσος ανευρέθει στο 8,6% των ΙΕΣΔ ασθενών της Θεσσαλονίκης. Ο επιπολασμός του συνολικού πληθυσμού του Eurodiab ήταν 9,7%. Ο επιπολασμός στην Θεσσαλονίκη δεν διέφερε σημαντικά από αυτόν του συνολικού πληθυσμού. Όταν αξιολογήθηκαν κατά σειρά τα 31 κέντρα που συμμετείχαν στην μελέτη η Θεσσαλονίκη είχε το 13ο μικρότερο ποσοστό επιπολασμού (Πίν. 2).

Δείκτες μεταβολικού ελέγχου και καρδιαγγειακοί παράγοντες

Τα επίπεδα της μέσης γλυκοζυλιωμένης αι-

Πίνακας 2.

	Θεσσαλονίκη (n = 106)	Eurodiab n = (3250)	p
Καρδιοπαθείς %	8,6 (3-14)	9,7 (8,7-10,7)	ns
Γλυκοζυλιωμένη Hb (HbA1c)	9,7 (9,3-10,1)	6,7 (6,6-6,8)	p<0,0001
Ινσουλίνη (μον/Kg/ημέρα)	0,64 (0,61-0,67)	0,69 (0,68-0,70)	p<0,02
Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)	23,9 (23,2-24,6)	23,5 (23,4-23,6)	ns
Σχέση Μέσης Ισχίων (M/I)	0,82 (0,79-0,85)	0,86 (0,85-0,87)	p<0,02
HDL	55,6 (52,9-58,3)	56,8 (56,0-57,1)	ns
HDL2	10,8 (10,0-11,6)	10,8 (10,4-10,8)	ns
HDL3	35,1 (33,6-36,7)	36,3 (35,9-36,7)	ns
Υπέρταση %	27,6 (27,5-27,7)	14,5 (13,3-15,7)	p<0,0001
Καπνιστές %	41,0 (32,0-50,0)	32,1 (30,5-33,7)	p<0,05
Πρώην Καπνιστές %	16,1 (9,0-23,0)	18,9 (17,6-20,3)	ns

* Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέσες τιμές (mean values) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI)

μοσφαιρίνης (HbA1c) στην Θεσσαλονίκη παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά από την μέση τιμή της συνολικής ομάδας EURODIAB. Η χορηγούμενη ινσουλίνη ανά χιλιόγραμμο βάρους ανά ημέρα ήταν στατιστικά μικρότερη στην ομάδα της Θεσσαλονίκης συγκριτικά με την συνολική ομάδα της μελέτης. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) στους ασθενείς της Θεσσαλονίκης είναι παρόμοιος με αυτόν της συνολικής μελέτης, αλλά η σχέση Μέσης/Ισχίων (M/I) είναι σημαντικά μικρότερη στην Θεσσαλονίκη, αν και οι μέσες τιμές των HDL, HDL2, και HDL3 δεν διέφεραν σημαντικά. Αναφορικά με την υπέρταση παρατηρήθηκε πολύ σημαντική διαφορά με διπλάσιο σχεδόν ποσοστό υπερτασικών στην Θεσσαλονίκη. Ο επιπολασμός των καπνιζόντων παρουσίαζε σημαντική διαφορά με μεγαλύτερο ποσοστό καπνιζόντων στην Θεσσαλονίκη ενώ το ποσοστό των πρώην καπνιστών είναι παρόμοιο με του συνολικού ποσοστού (Πίν. 2).

Συζήτηση

Η EURODIAB IDDM Complications Study ήταν μια μεγάλη πολυκεντρική έρευνα του επιπολασμού και βαρύτητας των διαβητικών επιπλοκών και των δυνητικών παραγόντων κινδύνου που εκτός των άλλων παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τον ΙΕΣΔ σ' ένα μεγάλο πληθυσμό⁵. Η μελέτη επιτρέπει επίσης την σύγκριση των ευρημάτων των διαφόρων κέντρων με αυτά της συνολικής μελέτης.

Ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ των ασθενών του κέντρου μας ήταν κατά τι μικρότερος της συνολικής μελέτης EURODIAB χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Ο συνολικός επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου είναι παρόμοιος με αυτόν σε ασθενείς τύπου 1 στις ΗΠΑ (Joslin ηλικία 35-44 ετών 8,3%. Πίττσμπουργκ 8% και 10% μετά από 20-30 έτη νόσου)^{4,6-8}.

Βέβαια σύγκριση μεταξύ των συμμετεχόντων μεμονωμένων κέντρων σχετικά με την καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να γίνει με επιφυλάξεις λόγω του μικρού σχετικά αριθμού ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο στο καθένα από αυτά.

Αν και δεν μπορούμε να εξαγάγουμε συμπεράσματα επί της αιτίας και αποτελέσματος από μελέτες χωρίς χρονική διάρκεια όπως η παρούσα, αξίζει τον κόπο να συγκρίνουμε τους δυνητικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου μεταξύ της ομάδας των ασθενών μας και της συνολικής

του EURODIAB.

Ο BMI είναι σχεδόν παρόμοιος στις δύο ομάδες αλλά η σχέση M/I είναι σημαντικά μικρότερη στην ομάδα μας. Η σχέση M/I που είναι δείκτης της κεντρικής παχυσαρκίας σχετίζεται καλύτερα απ' ό,τι ο BMI με την καρδιαγγειακή νόσο και τους παράγοντες κινδύνου (Α.Π., λιπίδια κλπ.).

Η αυξημένη σχέση M/I αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του μεταβολικού συνδρόμου που σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία, ινσουλινοαντίσταση κλπ. Αυτή η συσχέτιση είναι ισχυρότερη στους άνδρες, παρατηρείται όμως, αν και μικρότερη έκταση και στις γυναίκες^{9,10}.

Τα κλάσματα της HDL-χοληστερόλης δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο υπό σύγκριση ομάδων.

Ενώ η συσχέτιση της υψηλής LDL-χοληστερόλης και της μακροαγγειοπάθειας είναι καλά τεκμηριωμένη στον τύπου 1 Σ.Δ., η σημασία των μεταβολών της HDL-χοληστερόλης είναι λιγότερο σαφής¹¹⁻¹².

Ο επιπολασμός της υπέρτασης είναι σχεδόν διπλάσιος στην ομάδα μας με στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά ($p < 0,0001$).

Στη συνολική μελέτη EURODIAB διαπιστώθηκε συσχέτιση της υπέρτασης με την καρδιαγγειακή νόσο στους άρρενες, όχι όμως και στις θήλειες. Η μη στατιστικά σημαντική διαφορά του πληθυσμού μας ίσως να οφείλεται στον πολύ μικρό αριθμό των ασθενών μας.

Παρομοίως οι καπνίζοντες είναι περισσότεροι στην ομάδα μας με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$). Ενώ το ποσοστό των πρώην καπνιστών είναι σχεδόν όμοιο.

Τα δεδομένα της μελέτης Framingham έδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της καρδιαγγειακής νόσου τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη-διαβητικούς. Στην μελέτη του Whitehall αυτή η συσχέτιση ήταν λιγότερο ισχυρή ενώ στις μελέτες του Πίττσμπουργκ δεν παρατηρήθηκε συσχετισμός. Τα ευρήματά μας είναι συμβατά με τις τελευταίες μελέτες και ενισχύουν την άποψη ότι το κάπνισμα δεν είναι τόσο ισχυρός παράγοντας κινδύνου στους διαβητικούς όπως είναι στους μη-διαβητικούς^{8,13,14}.

Συγκρίνοντας την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σαν δείκτης της μεταβολικής ρύθμισης παρατηρείται στατιστικά πολύ σημαντική υπεροχή στην ομάδα μας, ενδεικτική μέτρου μεταβολικού ελέγχου. Συμβατή με το παραπάνω εύρημα είναι η μικρότερη χορηγούμενη ποσότητα ινσου-

λίνης στους ασθενείς μας συγκριτικά με την συνολική ομάδα του EURODIAB με σημαντική στατιστικά διαφορά. Ο συνδυασμός της σχετικά αυξημένης γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) με τον ίδιο επιπολασμό καρδιαγγειακής νόσου υποδηλώνει την μη-σημαντική συσχέτιση της (HbA1c) με την καρδιαγγειακή νόσο, γεγονός που επισημάνθηκε και στην συνολική ανάλυση της μελέτης, αντίθετα με τα ευρήματα των μελετών του Πίττσμπουργκ⁸. Η σημασία της υπεργλυκαιμίας σαν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στον τύπο 1 Σ.Δ. είναι δύσκολο να διευκρινισθεί για πολλούς λόγους.

Εκφράζονται αμφιβολίες κατά πόσο μία μέτρηση της HbA1c αντανακλά σωστά την μακροχρόνια ποιότητα του γλυκαιμικού ελέγχου αν και η DCCT έδειξε ότι η μέση τιμή της κατά την διάρκεια μεγάλης περιόδου παρακολούθησης ήταν ουσιαστικά αμετάβλητη¹⁵.

Δεύτερον η υπεργλυκαιμία σχετίζεται και με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως τα αυξημένα τριγλυκερίδια και ποιοτικές και ποσοτικές μεταβολές των λιποπρωτεϊνών.

Η αξιολόγηση της επίδρασης του βελτιωμένου γλυκαιμικού ελέγχου στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και νόσου στον Σ.Δ. τύπου 1 απαιτεί προοπτικές μελέτες επαρκούς μεγέθους και διάρκειας.

Συνοψίζοντας οι ασθενείς μας έχουν παρόμοιο επιπολασμό καρδιαγγειακής νόσου με την συνολική ομάδα του EURODIAB ενώ παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με το κάπνισμα την υπέρταση, την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και την σχέση M/I.

Summary

Papazoglou N, Soulis K, Manes Ch, Skaragas G, Kontogiannis I, Ioannides A, Voloudakis K, Iliades B. Cardiovascular complications and risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus (IDDM). Hellen Diabetol Chron 1996; 1: 49-53.

The Eurodiab Insulin Dependent Diabetes (IDDM) Complications Study was a cross-sectional multinational and multicentered investigation of a random sample of IDDM patients. We compare the findings concerning cardiovascular prevalence and risk factors of the only participating centre from Northern Greece (Gen. Hosp. "Agios Pavlos") with those of the study group as a whole. In the study took part 105 pa-

tients from Northern Greece (49 males - 56 females). Their mean age was $32 \pm 10,3$ years and the mean duration of diabetes $12 \pm 7,8$ years. Results: The prevalence of blood hypertension, the percentage of smokers and the mean glycosylated hemoglobin were significantly greater than the full study group. The mean insulin dosage and the mean ratio waist/hip (W/H) were significantly lower in our group. Body Mass Index (BMI) and the mean plasma HDL, HDL2 and HDL3 were similar in the two groups. Finally the prevalence of cardiovascular diseases in our group was slightly lower than the Eurodiab group although with no statistically significant difference.

Βιβλιογραφία

1. Koivisto VA, et al. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes. For the Eurodiab IDDM Complications Study Group.
2. Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H. A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London Cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics) I: causes and death rates. *Diabetologia*, 1990; 33: 538-41.
3. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H. Risk factors for macrovascular disease in diabetes mellitus: the London follow-up to the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia*, 1991; 34: 590-94.
4. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care*, 1992; 15: 1141-55.
5. The Eurodiab IDDM Complications Study GROUP. Microvascular and acute complications in insulin dependent diabetes mellitus: the Eurodiab Complications Study. *Diabetologia*, 1994; 37: 278-85.
6. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 750-55.
7. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes*, 1990; 39: 1116-24.
8. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 y of IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study I. *Diabetes Care*, 1990; 13: 741-47.
9. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Banting lecture 1988. *Diabetes*, 1988; 37: 1597-607.
10. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*, 1991; 14: 1132-43.
11. Beach KW, Brunzell JD, Conquest LL, Strandness DG. The correlation of arteriosclerosis obliterans with lipoproteins in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 1979; 28: 836-40.
12. Reckless JPD, Betteridge DJ, Wu P, Payne B, Galton DJ. High-density and low-density lipoproteins and prevalence of vascular disease in diabetes mellitus. *Br Med J* 1978; 1: 883-86.
13. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation*, 1979; 59: 8-13.
14. Fuller JH, Shurphey MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall Study. *Br Med J*, 1983; 287: 867-70.
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993; 329: 977-86.