

Η σημασία των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος στο πάχος του έσω – μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT) σε άτομα υψηλού κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Τ2ΣΔ)

Σ. Μπακατσέλος¹
Β. Τσάπας¹
Π. Βουδούρη²
Χ. Χατζηκύρκου¹
Γ. Παπαδόπουλος¹
Α. Σακαλλέρου¹
Χ. Δημητρούλα¹
Ε. Πιτσάβα¹
Δ. Σελαλματζίδου¹
Α. Ξάνθης¹

Περίληψη

Σκοπός: Ο προσδιορισμός της συσχέτισης του IMT με τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας και 2h μετά φόρτιση με 75gr γλυκόζη (OGTT) και η επίδραση σε αυτό, των κλασικών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης. Η μελέτη μας διεξήχθη σε άτομα υψηλού κινδύνου για Τ2ΣΔ με μη διαγνωστικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) (100-139 mg/dl). **Υλικό και Μέθοδος:** Η μελέτη μας διεξήχθη σε 157 άτομα, μέσης ηλικίας $62,83 \pm 10,17$ ετών, αυξημένου κινδύνου για Τ2ΣΔ. Μετρήθηκαν FPG και 2h OGTT και ταξινομήθηκαν σε φυσιολογικά άτομα με IGT και με τύπου 2 ΣΔ, IGT (διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης) και Τ2ΣΔ. Έγιναν προσδιορισμοί βιοχημικών παραμέτρων που συσχετίζονται με την αθηρωμάτωση και μέτρηση του IMT. Η μέτρηση του IMT έγινε με u/s Siemens και κεφαλή 7,5 MHz, σε μήκος 10 mm κάτωθεν του διχασμού στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα αμφοτερόπλευρα. **Στατιστική ανάλυση:** Η ανάλυση των δεδομένων μας έγινε σε Η/Υ με SPSS. Η κανονική κατανομή των μεταβλητών μας, όπου χρειάστηκε, εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov – Smirnov. Χρησιμοποιήθηκαν one way Anova, student t test, chi square, bivariate και partial correlation και linear multivariate regression analysis. **Αποτελέσματα:** Μεταξύ των τριών ομάδων δεν διέφεραν η ηλικία ($p=0,2$), η αναλογία του φύλου ($p=0,12$) και των καπνιστών ($p=0,822$). Το IMT μεταξύ των τριών ομάδων δεν διέφερε σημαντικά ($p=0,504$). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στους παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση. Συσχέτιση του IMT στους φυσιολογικούς παρατηρήθηκε με ηλικία ($p=0,025$), τριγλυκερίδια ($p=0,038$), αθηρωματικό δείκτη ($p=0,022$), αρτηριακή υπέρταση ($p=0,075$), ομοκυστεΐνη ($p=0,029$) και τάση αρνητικής συσχέτισης με HDL ($p=0,1$). Στους IGT με ηλικία ($p<0,01$) και WHR ($p=0,057$) ενώ στους Τ2ΣΔ δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση. Προσαρμόζοντας το δείγμα μας σε ηλικία και φύλο, θετική συσχέτιση στους φυσιολογικούς παρατηρήθηκε με ομοκυστεΐνη ($p=0,041$), αθηρωματικό δείκτη ($p=0,078$) και αρνητική με HDL ($p=0,09$) – στους IGT θετική με τριγλυκερίδια ($p=0,023$) και αθηρωματικό δείκτη ($p=0,095$) και αρνητική με HDL ($p=0,051$), ενώ στους Τ2ΣΔ θετική συσχέτιση μόνο με ηλικία ($p=0,037$). Η πολλαπλή γραμμική παλινδρομη ανάλυση δεν ανέδειξε κανέναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την πάχυνση του IMT στους φυσιολογικούς, ενώ στους IGT ανέδειξε την ηλικία ($B=0,770$, $p<0,01$) και στους Τ2ΣΔ ηλικία ($B=0,408$, $p<0,01$) και αλ-

¹ Α' Παθολογική Κλινική,

² Ακτινολογικό Εργαστήριο,
ΓΝΝ Δράμας

βουμίνη ούρων ($B=0,256$, $p<0,02$). **Συμπεράσματα:**
1. Σε άτομα υψηλού κινδύνου για Τ2ΣΔ και με οριακές, μη διαγνωστικές, τιμές γλυκόζης νηστείας, στα οποία υπάρχουν οι ίδιοι κλασικοί παράγοντες αθηρωμάτωσης, τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος τόσο νηστείας όσο και 2h μετά OGTT δεν φαίνεται να επηρεάζουν το βαθμό αθηρωμάτωσης των καρωτίδων. 2. Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την αθηρωμάτωση των καρωτίδων στον πληθυσμό μας αποτελεί, πέραν της ηλικίας, η αλβουμίνη ούρων 24ώρου.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ως γνωστόν, συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο^{1,2}. Πολλές προοπτικές μελέτες παρατήρησης απέδειξαν την ύπαρξη εκτεταμένης αθηροσκλήρωσης στα στεφανιαία και εγκεφαλικά αγγεία ατόμων με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης. Στη μελέτη Whitehall η θνησιμότητα από στεφανιαία και εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια ήταν αυξημένη περίπου στο διπλάσιο στα άτομα που είχαν επίπεδα γλυκόζης μεγαλύτερα από 95 mg/dl ³. Επίσης, η μελέτη Bedford έδειξε ότι ο ρυθμός στεφανιαίας θνησιμότητας προσαρμοσμένος στην ηλικία ήταν υψηλότερος στα άτομα με οριακά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης από ό,τι στην ομάδα ελέγχου⁴. Η προοπτική μελέτη του Παρισίου έδειξε ότι ο ετήσιος ρυθμός θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο ήταν αυξημένος σχεδόν στο διπλάσιο στα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) συγκριτικά με ευγλυκαιμικά άτομα (NGT)⁵. Στη Funagata Study ο αθροιστικός ρυθμός επιβίωσης από καρδιαγγειακή νόσο ήταν μικρότερος τόσο στα άτομα με IGT όσο και στα διαβητικά⁶. Επιπλέον, στη Bruneck Study βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης στένωσης των καρωτίδων ήταν τριπλάσιος στα άτομα με IGT σε σχέση με τα NGT⁷. Τέλος, από την ανασκόπηση πλειάδας μελετών φαίνεται ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο και θνησιμότητα σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι η γλυκόζη νηστείας⁸.

Η αθηρωματώδης νόσος συχνά είναι ασυμπτωματική, ιδιαίτερα στους διαβητικούς, και συνεπώς απαιτείται άμεση εξέταση του αγγειακού τοιχώματος, για να ανιχνευτεί στα πρώιμα στάδιά της. Η μέτρηση του έσω – μέσου χιτώνα (IMT) της κοινής καρωτίδος (CCA) με B-mode ultrasound αποδείχτηκε ότι είναι κατάλληλη και αποτελεσματική μέθοδος ελέγχου της αθηρωματικής διεργασίας στα πρώιμα στάδια⁹. Η πάχυνση του τοιχώματος της CCA αποδείχτηκε ότι συσχετίζεται με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και την ύπαρξη

αθηρωμάτωσης στα στεφανιαία αγγεία¹⁰. Αύξηση του IMT των καρωτίδων παρατηρήθηκε σε άτομα με Τ2ΣΔ. Επιπλέον, άτομα με ασυμπτωματική υπεργλυκαιμία βρέθηκε ότι έχουν σημαντική πάχυνση του IMT σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα¹¹. Τα καινούρια κριτήρια διάγνωσης του Τ2ΣΔ της ADA βασίζονται σε ενδείξεις ότι η μικροαγγειοπάθεια των διαβητικών εμφανίζεται σε επίπεδα γλυκόζης πολύ χαμηλότερα εκείνων που αποτελούσαν τα παλιότερα διαγνωστικά κριτήρια¹². Εγείρεται το ερώτημα συνεπώς, κατά πόσο η έναρξη της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας προηγείται της διάγνωσης του κλινικού διαβήτη, βασιζόμενη ακόμη και στα νεότερα κριτήρια, με δεδομένη την κλινική παρατήρηση ότι πολλοί διαβητικοί έχουν ήδη εκδηλώσεις μακροαγγειοπάθειας με την πρώτη διάγνωση του διαβήτη. Με άλλα λόγια: “the clock starts ticking for macrovascular disease before the onset of clinical diabetes”¹³. Πράγματι, το πάχος του IMT το οποίο συσχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο, βρέθηκε σημαντικά αυξημένο στους νεοδιαγνωσμένους Τ2ΣΔ και IGT ασθενείς συγκριτικά με NGT ομάδα ελέγχου προσαρμοσμένη στην ηλικία και στο φύλο^{14,15}. Κατά πόσο αυτή η διαφορά υπάρχει και στην ομάδα ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για Τ2ΣΔ, με οριακές, μη διαγνωστικές τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας ($100-139 \text{ mg/dl}$), δεν έχει μελετηθεί. Για το σκοπό αυτό μελετήσαμε το IMT σε αυτήν την ομάδα, χωρίζοντάς την σε τρεις υποομάδες βάσει των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος 2 ώρες μετά OGTT κατά WHO.

Σχεδιασμός μελέτης – Υλικό και Μέθοδος

Το υλικό αποτέλεσαν ασθενείς του εξωτερικού ιατρείου και νοσηλευόμενοι της κλινικής μας με επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας $100-139 \text{ mg/dl}$. Άτομα με γλυκόζη <100 και $>140 \text{ mg/dl}$ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Τα άτομα της μελέτης έπρεπε να πληρούν δύο τουλάχιστον από τα εξής κριτήρια: 1) Δείκτη μάζας σώματος (BMI) $>25 \text{ kg/m}^2$, 2) δείκτη περιμέτρου μέσης / ισχίων (WHR) $>0,9$, 3) οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Τ2ΣΔ), 4) ιστορικό διαβήτη κνήσεως, 5) αναφορά στο ιστορικό τους ύπαρξης αυξημένων τιμών γλυκόζης νηστείας, πλην όμως μη διαγνωστικών κατά WHO ($<140 \text{ mg/dl}$).

Κριτήρια αποκλεισμού, πέραν των τιμών γλυκόζης, ήταν τα εξής: 1) Ηλικία <25 και >80 ετών, 2) εγκυμοσύνη, 3) αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα μυοκαρδίου ή επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή αγγειοπλαστική τους τελευ-

ταίους έξι μήνες, 4) συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, 5) μη ελεγχόμενη υπέρταση (συστολική >190 ή/και διαστολική >110 mmHg), 6) ηπατοκυτταρική βλάβη (τρανσαμινάσες υπερδιπλάσιες του φυσιολογικού), 7) νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη >2 mg/dl), 8) αιματοκρίτης <38% για άντρες και <35% για γυναίκες, 9) νεοπλασματική νόσος.

Τα παραπάνω κριτήρια πληρούσαν 157 ασθενείς (98 γυναίκες, 59 άντρες) οι οποίοι και αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης, μέσης ηλικίας $62,83 \pm 0,81$ έτη. Ο μέσος όρος του BMI ήταν $31,65 \pm 0,77$ και το μέσο WHR $0,97 \pm 0,006$. Σε όλα τα άτομα ελήφθη λεπτομερές ιστορικό και έγινε κλινική εξέταση για εκδηλώσεις αθηρωματώδους νόσου. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης έγινε σε καθιστική θέση των ατόμων μετά από ανάπαυση 10 λεπτών και ως τιμή λήφθηκε ο μέσος όρος τριών διαδοχικών μετρήσεων με μεσοδιάστημα 5 λεπτών. Άτομα με συστολική πίεση >140 ή/και διαστολική >95 mmHg ή με αντυπερτασική αγωγή θεωρήθηκαν υπερτασικά. Στεφανιαία νόσο θεωρήθηκε ότι είχαν όσοι είχαν ιστορικό κλινικών εκδηλώσεων αυτής, ΗΚΓικά ευρήματα ή ελάμβαναν αντισηθαιχική αγωγή.

Διενεργήθηκαν 2 διαδοχικές μετρήσεις γλυκόζης πλάσματος νηστείας με μεσοδιάστημα 15 έως 30 ημερών (FPG1 και FPG2 αντίστοιχα) και μία δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT) με 75 gr γλυκόζη και μία ταυτόχρονη μέτρηση HbA1c. Τα άτομα βάσει των τιμών γλυκόζης 2h μετά OGTT ταξινομήθηκαν σε φυσιολογικά (NGT), IGT (διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη) και T2ΣΔ σύμφωνα με τα κριτήρια WHO. Οι μετρήσεις γλυκόζης πλάσματος έγιναν με την ενζυματική μέθοδο με αναλυτή Olympus 640. Ο προσδιορισμός της HbA1c έγινε με αυτόματο ανοσοενζυμικό αναλυτή IMX της Abbott Laboratories (μέθοδος χημικής συγγένειας με την εφαρμογή τεχνολογίας δέσμευσης ιόντων). Μέση τιμή HbA1c της μεθόδου ήταν 5% με εύρος φυσιολογικών τιμών 4,6 – 6,4%. Σε όλα τα άτομα έγινε προσδιορισμός των βιοχημικών παραμέτρων που έχουν σχετιστεί ή που θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για την αθηρωμάτωση, όπως: χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL, ομοκυστεΐνη πλάσματος, sensitive CRP, και αλβουμίνη ούρων 24ώρου. Η μέτρηση της αλβουμίνης έγινε με νεφελομετρική μέθοδο και ο υπολογισμός της LDL με την εξίσωση Friedewald. Υπολογίστηκε ο αθηρωματικός δείκτης (χοληστερόλη / HDL). Η ύπαρξη τουλάχιστον ενός από τους παράγοντες: χοληστερόλη >220 mg/dl, τριγλυκερίδια >220 mg/dl, HDL <40 mg/dl και LDL >160 mg/dl,

χαρακτήριζε τα άτομα ως δυσλιπιδαιμικά.

Ο υπολογισμός του IMT της κοινής καρωτίδας (CCA) έγινε με U/S Siemens και χρησιμοποιήθηκε κεφαλή 7,5 MHz. Το IMT εκτιμήθηκε σε ένα μήκος 10 mm, ελεύθερο αθηρωματικής πλάκας, πριν το διχασμό της CCA αμφοτερόπλευρα. Ο υπολογισμός έγινε στο τέλος του διαστολικού κύματος της κυματομορφής της αρτηριακής ροής με ταυτόχρονη λήψη παλμικού Doppler και ακινητοποίηση της εικόνας προς αποφυγή διακυμάνσεων λόγω του καρδιακού κύκλου. Ο μέσος όρος των τεσσάρων μετρήσεων αποτέλεσε την τιμή του IMT κάθε ατόμου. Η επαναληψιμότητα της μέτρησης του IMT ελέγχθηκε με υπερηχογραφικό επανέλεγχο μέσα σε 3 μήνες από τη βασική μέτρηση σε 15 άτομα. Η μέση διαφορά του IMT μεταξύ των δύο μετρήσεων ήταν 0,012 mm και η συσχέτισή τους ισχυρή ($r=0,928$) και στατιστικώς σημαντική ($p < 0,001$). Κατά τη διάρκεια της διενέργειας της εξέτασης δεν ήταν γνωστό το αποτέλεσμα των μετρήσεων γλυκόζης ούτε στον ασθενή ούτε στον ακτινολόγο – ιατρό.

Επεξεργασία και στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα των ποσοτικών παραμέτρων παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm Standard Error και των ποιοτικών παραμέτρων ως εκατοστιαία αναλογία. Η ανάλυση των δεδομένων μας έγινε σε ηλεκτρονικό υπολογιστή με το πρόγραμμα SPSS ver¹¹. Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών μας, όπου χρειάστηκε, τεκμηριώθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov – Smirnov. Η στατιστική μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των: one way Anova, student t test, chi square, bivariate και partial correlation και linear multivariate regression analysis.

Αποτελέσματα

T2ΣΔ βρέθηκε να έχουν 2h μετά OGTT 47 άτομα (29,9%), IGT 58 άτομα (36,9%) και NGT 52 άτομα (33,1%). Η μέση ηλικία μεταξύ των τριών ομάδων δεν διέφερε ($p=0,2$) καθώς επίσης και η αναλογία του φύλου ($p=0,120$) και των καπνιστών ($p=0,822$). Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, οι μέσες τιμές των ποσοτικών παραμέτρων και η εκατοστιαία αναλογία των ποιοτικών παραμέτρων καθώς και η στατιστική σύγκριση αυτών μεταξύ των τριών ομάδων, συνοψίζονται στον πίνακα 1. Η στατιστική σύγκριση, χρησιμοποιώντας one way Anova, unpaired student t test και chi square test

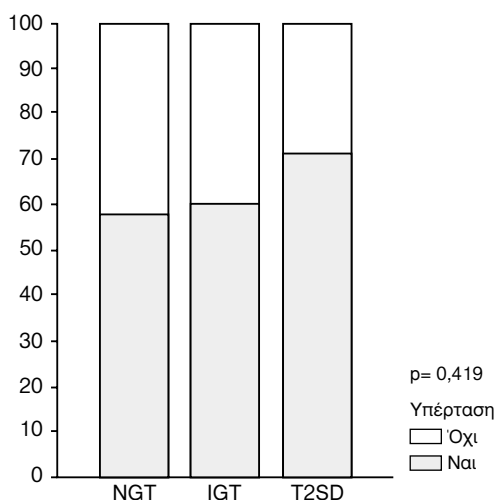
Πίνακας 1. Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των φυσιολογικών, των IGT και των T2SD. Οι συγκρίσεις έγιναν με one way Anova, unpaired student t test και chi square test. Δυσλιπιδαιμία = ή χοληστερόλη >220 mg/dl ή τριγλυκερίδια > 200 mg/dl ή HDL <40 mg/dl ή LDL >160 mg/dl. Η συσχέτιση έγινε με bivariate Pearson correlation.

	Φυσιολογικοί	IGT	T2SD	
n= 157	n=52 (33,1%)	n=58 (36,9%)	n=47 (29,9%)	
Φύλο (άρσεν /θήλυ) %	44,2/55,8	41,4/58,6	25,5/74,5	p=0,120 (ΜΣ)
Ηλικία (έτη)	62,02±1,28	61,98±1,68	65,08±1	p=0,2 (ΜΣ)
BMI (kg/m ²)	31,07±0,53	32,67±1,98	31,05±0,71	p=0,613 (ΜΣ)
Waist to Hip Ratio	0,97±0,01	0,98±0,01	0,97±0,01	p=0,883 (ΜΣ)
Χοληστερόλη	226,92±5,15	219,29±6,26	222,80±5,7	p=0,638 (ΜΣ)
Τριγλυκερίδια	144,76±14,94	142,21±6,49	172,17±10,46	p=0,114 (ΜΣ)
HDL	47,56±1,67	44,12±1,25	44,42±1,45	p=0,185 (ΜΣ)
LDL	149,52±4,53	148,27±5,47	143,94±4,88	p=0,729 (ΜΣ)
Αθηρωματικός δείκτης	4,97±0,16	5,04±0,13	5,08±0,12	p=0,63 (ΜΣ)
Δυσλιπιδαιμία (%)	69,2	70,7	74,5	p=0,839 (ΜΣ)
Στεφανιαία Νόσος (%)	32,7	34,5	31,9	p=0,959 (ΜΣ)
Αρτηριακή Υπέρταση (%)	58	60,3	70,2	p=0,419 (ΜΣ)
Καπνιστές (%)	21,2	24,1	19,1	p=0,822 (ΜΣ)
Γλυκόζη 2h μετά OGTT	109,57±2,82	164,03±2,04	246,00±5,42	p<0,001
Γλυκόζη νηστείας	106,02±1,52	111,94±1,50	130,48±2,87	p<0,001
HbA1c	5,51±0,10	5,71±0,09	6,40±0,12	p<0,001
Αλβουμίνη	9,42±2,28	10,22±2,40	26,59±12,23	p=0,13 (ΜΣ)
Ομοκυστεΐνη	13,03±0,71	13,05±0,75	13,31±1,61	p=0,979 (ΜΣ)
sCRP	4,13±0,70	4,23±0,65	8,14±2,18	p=0,051 (ΜΣ)
IMT	0,59±0,03	0,58±0,02	0,63±0,03	p=0,504 (ΜΣ)

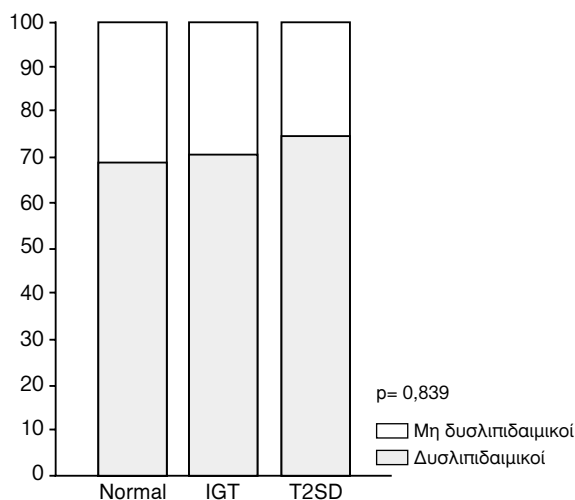
έδειξε ότι δεν υπήρχε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά όλους τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου εκτός από τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, όπως άλλωστε αναμένεται.

Συγκεκριμένα, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στο ποσοστό των υπερτασικών (Εικ. 1), στο ποσοστό των δυσλιπιδαιμικών (Εικ. 2) καθώς επίσης και στα επίπεδα

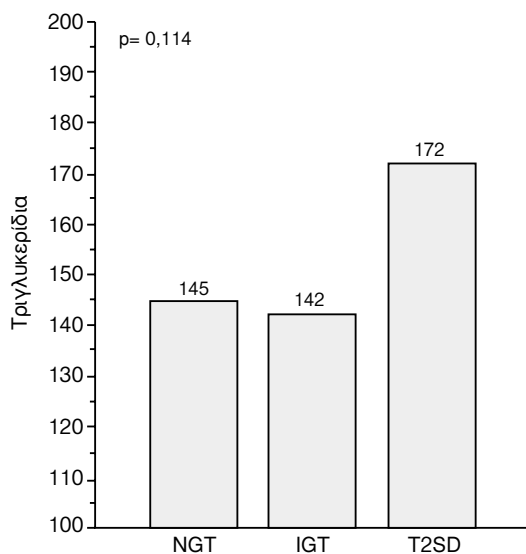
χοληστερόλης, HDL, LDL και στον αθηρωματικό δείκτη. Η μέση τιμή των τριγλυκεριδίων καθώς επίσης και της αλβουμίνης ήταν υψηλότερη στους T2SD συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες, αλλά η διαφορά αυτή δεν έφτασε σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ή έστω τάσης (trend) (Εικ. 3, 4). Επίσης δεν υπήρχε διαφορά στο μέγεθος και στο είδος της παχυσαρκίας μεταξύ των τριών ομάδων,



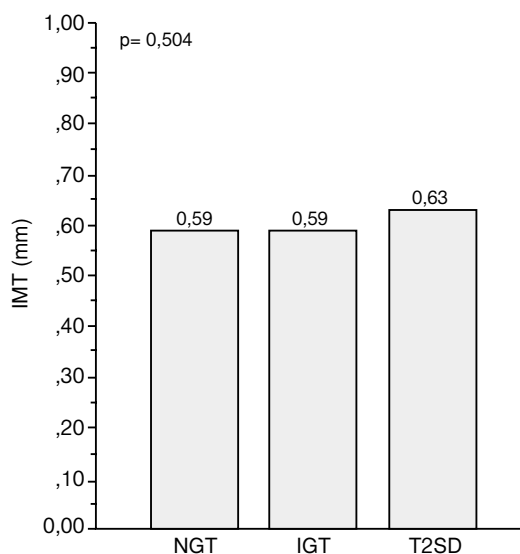
Εικ. 1. Σύγκριση της εκατοστιαίας αναλογίας υπερτασικών και μη στις τρεις ομάδες της μελέτης.



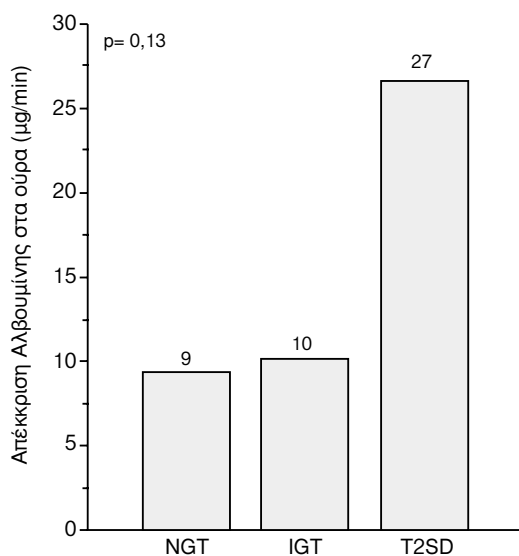
Εικ. 2. Σύγκριση της εκατοστιαίας αναλογίας δυσλιπιδαιμικών και μη στις τρεις ομάδες της μελέτης.



Εικ. 3. Σύγκριση των μέσων τιμών τριγλυκεριδίων στις τρεις ομάδες της μελέτης με one Anova ($p=0,114$).



Εικ. 5. Σύγκριση των μέσων τιμών του IMT με one way Anova μεταξύ των ομάδων της μελέτης ($p=0,504$).



Εικ. 4. Σύγκριση με one way Anova των μέσων τιμών της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα στις τρεις ομάδες της μελέτης ($p=0,13$).

όπως και στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης και της sensitive CRP πλάσματος.

Η μέση τιμή του IMT στους φυσιολογικούς ήταν $0,59 \pm 0,03$ mm, στους IGT $0,58 \pm 0,02$ mm και στους T2SD $0,63 \pm 0,03$. Η σύγκριση των τιμών αυτών μεταξύ των τριών ομάδων και με την one way Anova και με το student t test δεν έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,504$). Η πάχυνση του έσω - μέσου χιτώνα των καρωτίδων φαίνεται στην εικόνα 5. Πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμη και όταν έγινε σύγκριση των μέσων τιμών του IMT ξεχωριστά στις

γυναίκες και ξεχωριστά στους άντρες, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων ($p=0,242$ και $p=0,762$ αντίστοιχα).

Με τη διμεταβλητή συσχέτιση Pearson ο αθηρωματικός δείκτης, η ηλικία, η ομοκυστεΐνη και τα τριγλυκερίδια βρέθηκαν να έχουν στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση ενώ η HDL χοληστερόλη αρνητική σημαντική συσχέτιση με το IMT στα φυσιολογικά άτομα. Στους IGT βρέθηκε να έχουν θετική σημαντική συσχέτιση η ηλικία και το WHR ενώ στους T2SD δεν βρέθηκε συσχέτιση με κανέναν παράγοντα. Οι συσχετίσεις αυτές παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 2α.

Μετά από προσαρμογή σε ηλικία και φύλο, στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση του IMT αναδείχθηκε στους μεν φυσιολογικούς με την ομοκυστεΐνη και τον αθηρωματικό δείκτη, ενώ αρνητική συσχέτιση βρέθηκε με την HDL χοληστερόλη. Στους IGT παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση του IMT με τα τριγλυκερίδια και τον αθηρωματικό δείκτη ενώ αρνητική συσχέτιση με την HDL χοληστερόλη. Σημαντική θετική συσχέτιση στους T2SD παρατηρήθηκε μόνο με το BMI. Οι συσχετίσεις αυτές παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 2β.

Η πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση, λαμβάνοντας υπόψιν της όλους τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση, δεν ανέδειξε κανέναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την πάχυνση του IMT στους φυσιολογικούς, ενώ αντίθετα στους IGT ανέδειξε την ηλικία ($B=0,770$, $p<0,01$) και στους T2SD την ηλικία ($B=0,408$, $p<0,01$) και την αλβουμίνη ($B=0,256$, $p<0,02$).

Πίνακας 2α. Συσχέτιση του IMT με παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση σε φυσιολογικούς, IGT και T2ΣΔ. Δυσλιπιδαιμία: ή χοληστερόλη >220 mg/dl ή τριγλυκερίδια > 200 mg/dl ή HDL <40 mg/dl ή LDL >160 mg/dl. Η συσχέτιση έγινε με bivariate Pearson correlation.

	Φυσιολογικοί	IGT	T2ΣΔ
Ηλικία (έτη)	0,367 (p=0,025)	0,553 (p<0,001)	0,162 (p=0,345)
BMI (kg/m ²)	0,56 (p=0,741)	-0,168 (p=0,260)	0,037 (p=0,835)
Waist to Hip Ratio	0,147 (p=0,384)	0,277 (p=0,057)	0,014 (p=0,935)
Χοληστερόλη	0,092 (p=0,595)	0,102 (p=0,491)	-0,075 (p=0,660)
Τριγλυκερίδια	0,348 (p=0,038)	0,221 (p=0,132)	0,201 (p=0,234)
HDL	-0,277 (p=0,10)	-0,079 (p=0,603)	-0,006 (p=0,971)
LDL	0,112 (p=0,522)	0,144 (p=0,328)	-0,185 (p=0,274)
Αθηρωματικός δείκτης	0,382 (p=0,022)	0,170 (p=0,259)	-0,078 (p=0,646)
Δυσλιπιδαιμία (%)	0,202 (p=0,231)	0,01 (p=0,995)	0,134 (p=0,428)
Αρτηριακή Υπέρταση (%)	0,300 (p=0,075)	0,154 (p=0,292)	0,228 (p=0,174)
Γλυκόζη 2h μετά OGTT	-0,009 (p=0,956)	0,030 (p=0,838)	0,047 (p=0,781)
Γλυκόζη νηστείας	-0,041 (p=0,808)	0,008 (p=0,959)	0,049 (p=0,775)
HbA1c	0,249 (p=0,162)	0,164 (p=0,311)	-0,012 (p=0,945)
Αλβουμίνη	0,061 (p=0,762)	0,203 (p=0,216)	0,298 (p=0,116)
Ομοκυστεΐνη	0,374 (p=0,029)	0,218 (p=0,176)	0,157 (p=0,383)

Πίνακας 2β. Προσαρμοσμένη σε ηλικία και φύλο συσχέτιση του IMT με παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση σε φυσιολογικούς, IGT και T2ΣΔ. Δυσλιπιδαιμία: ή χοληστερόλη >220 mg/dl ή τριγλυκερίδια > 200 mg/dl ή HDL <40 mg/dl ή LDL >160 mg/dl. Η συσχέτιση έγινε με bivariate Pearson correlation.

	Φυσιολογικοί	IGT	T2ΣΔ
BMI (kg/m ²)	-0,175 (p=0,446)	0,199 (p=0,373)	0,482 (p=0,037)
Waist to Hip Ratio	-0,217 (p=0,331)	0,160 (p=0,447)	0,170 (p=0,499)
Χοληστερόλη	0,244 (p=0,286)	-0,025 (p=0,906)	-0,256 (p=0,305)
Τριγλυκερίδια	0,052 (p=0,822)	0,472 (p=0,023)	0,351 (p=0,112)
HDL	-0,265 (p=0,09)	-0,385 (p=0,051)	-0,248 (p=0,321)
LDL	0,287 (p=0,207)	-0,040 (p=0,853)	-0,373 (p=0,127)
Αθηρωματικός δείκτης	0,338 (p=0,078)	0,356 (p=0,095)	-0,015 (p=0,952)
Δυσλιπιδαιμία (%)	0,146 (p=0,536)	-0,294 (p=0,184)	-0,018 (p=0,942)
Αρτηριακή Υπέρταση (%)	0,293 (p=0,110)	-0,100 (p=0,647)	0,095 (p=0,708)
Γλυκόζη 2h μετά OGTT	-0,029 (p=0,898)	0,152 (p=0,498)	-0,067 (p=0,791)
Γλυκόζη νηστείας	-0,396 (p=0,108)	0,074 (p=0,741)	0,216 (p=0,387)
HbA1c	0,186 (p=0,418)	0,108 (p=0,629)	-0,049 (p=0,844)
Αλβουμίνη	0,012 (p=0,955)	0,324 (p=0,141)	0,036 (p=0,172)
Ομοκυστεΐνη	0,448 (p=0,041)	0,046 (p=0,839)	0,094 (p=0,709)

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη μας δίνει στοιχεία για το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων σε μεσήλικες ασθενείς με οριακές τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας, στους οποίους όμως η φόρτιση με γλυκόζη έχει αυξημένες πιθανότητες να αποδείξει ότι είναι T2ΣΔ ή IGT¹⁶. Τα άτομα όμως που θα χαρακτηριστούν ως φυσιολογικά βάσει των κριτηρίων WHO δεν παύουν να αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα, οι τιμές γλυκόζης των οποίων δεν τους επιτρέπουν να θεωρηθούν σαφώς ευγλυκαιμικά αλλά να θεωρούνται ότι βρίσκονται στο με-

ταίχιο της μετάβασης από την ευγλυκαιμία στη δυσανοχή στη γλυκόζη. Με άλλα λόγια τα άτομα αυτά αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα η οποία βρίσκεται σε μία γκριζα ζώνη σε ό,τι αφορά το μεταβολισμό της γλυκόζης (non-IGT subjects) και διαφέρουν από την ομάδα των φυσιολογικών ατόμων που χρησιμοποιείται ως ομάδα ελέγχου στις περισσότερες παραπλήσιες μελέτες. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων γενικά είναι αποδεκτό ότι αποτελεί έναν καλό δείκτη πρόωμης αθηρωμάτωσης και ιδιαίτερα των στεφανιαίων αγγείων^{9,10,17}. Πράγματι, έχει βρεθεί ισχυρή γραμμική

κή συσχέτιση των υπερηχογραφικών μετρήσεων του IMT με ιστολογικές μετρήσεις του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων σε νεαρά άτομα⁹. Μελέτες έδειξαν ότι ο T2ΣΔ συσχετίζεται με το IMT, αυτές οι μελέτες όμως έγιναν σε ασθενείς με ήδη γνωστό σακχαρώδη διαβήτη διάρκειας περίπου 10 χρόνων και αυξημένες τιμές γλυκόζης (HbA1c 7,4-9,6%) οι οποίοι ήταν ήδη υπό αντιδιαβητική θεραπεία^{18,19}. Επίσης, πρόσφατες μελέτες δίνουν στοιχεία ότι το IMT στους νεοδιαγνωσμένους ασυμπτωματικούς T2ΣΔ είναι αυξημένο συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Δεν υπάρχουν όμως αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα για το IMT ατόμων που έχουν οριακές τιμές γλυκόζης νηστείας, αλλά μη σαφώς διαγνωστικές. Η επιλογή του υλικού της μελέτης μας έγινε με ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να άτομα να εμπίπτουν αυστηρώς στην παραπάνω ομάδα.

Το σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι ότι το IMT δεν διαφέρει μεταξύ των ατόμων με NGT, IGT και T2ΣΔ. Αντίθετα, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολλά δεδομένα που αποδεικνύουν σημαντικές διαφορές στο πάχος του έσω – μέσου χιτώνα των καρωτίδων μεταξύ ατόμων NGT και IGT ή T2ΣΔ, ενώ δεν παρατηρούνται διαφορές μεταξύ IGT και T2ΣΔ^{14,15}. Το τελευταίο αυτό εύρημα βρέθηκε και στη δική μας μελέτη όπου δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ IGT και T2ΣΔ στο IMT. Η διαφωνία των ευρημάτων μας οφείλεται πιθανώς σε πολλούς λόγους. Πρώτον, ο σχεδιασμός και η επιλογή των ατόμων της μελέτης μας διέφερε από εκείνη των άλλων μελετών, και ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά την ομάδα με NGT, την οποία αποτέλεσαν άτομα με οριακή δυσανοχή στη γλυκόζη, αλλά όχι σαφώς παθολογική, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (non-IGT subjects). Δεύτερον, υπήρχε ισχυρή παρουσία πολλών παραγόντων κινδύνου για αθηρωμάτωση σε όλες τις ομάδες του δείγματός μας (υπέρταση, λιπίδια, παχυσαρκία και αλβουμιουρία). Η σύγκριση των παραγόντων αυτών μεταξύ των ομάδων δεν έδειξε καμία διαφορά. Ως γνωστόν, στα άτομα με IGT και T2ΣΔ συνυπάρχουν ταυτόχρονα με την υπεργλυκαιμία πολλοί παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά άτομα, γεγονός στο οποίο αποδίδεται ένα μεγάλο μέρος της αυξημένης αθηρωμάτωσης που παρατηρείται στα άτομα αυτά. Πιθανώς το γεγονός ότι στις άλλες μελέτες η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από φυσιολογικά άτομα με λιγότερους παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση σε σχέση με τους IGT και T2ΣΔ να ερμηνεύει τη δια-

φορά των ευρημάτων μας. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν κάποιες μελέτες που συμφωνούν με τα ευρήματά μας, όταν σε αυτές έγινε σύγκριση μεταξύ ατόμων με non-IGT, IGT και T2ΣΔ¹¹.

Η μελέτη της σχέσης του IMT με τους παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση μέσα σε κάθε ομάδα, μετά από προσαρμογή σε ηλικία και φύλο, έδειξε σημαντική συσχέτιση με τις διαταραχές των λιπιδίων και τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης και σε μικρότερο βαθμό με την υπέρταση στους NGT, ενώ στους IGT με τα λιπίδια και στους T2ΣΔ μόνο με το BMI. Τα ευρήματά μας αυτά συμφωνούν με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας^{4,20,21}.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την πάχυνση των καρωτίδων (IMT), μετά από πολυπαραγοντική γραμμική παλίνδρομη ανάλυση δεν βρέθηκαν στους NGT, στους IGT βρέθηκε η ηλικία ενώ στους T2ΣΔ η ηλικία και η αλβουμίνη. Η απουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης (λιπίδια, υπέρταση κτλ) εκτός της ηλικίας ως ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου στις ομάδες της μελέτης μας, είναι σύμφωνη με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας¹⁴. Η ανάδειξη της αλβουμίνης ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου πάχυνσης των καρωτίδων, η οποία πάχυνση αποτελεί πρόωμο δείκτη αθηρωμάτωσης, συνιστά σημαντικό εύρημα δεδομένου ότι τα αυξημένα επίπεδά της συσχετίζονται, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα από καρδιαγγειακή νόσο τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς.

Η μη ανεύρεση διαφοράς στο IMT των καρωτίδων μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης μας, παρότι είχαν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά επίπεδα γλυκόζης (τόσο 2h μετά OGTT όσο και νηστείας) φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας^{5,6,22}. Το εύρημά μας αυτό μπορεί να ερμηνευτεί με δύο ισχυρές υποθέσεις: 1) Η επίδραση της γλυκόζης στην αθηρωμάτωση, όπως αυτή εκφράζεται με το IMT των καρωτίδων, πιθανώς να μην είναι σημαντική, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της αύξησής της, όταν ταυτόχρονα υπάρχουν πολλοί ισχυροί παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση. Πράγματι, και στις τρεις ομάδες μας υπήρχε ισχυρή παρουσία των παραγόντων αυτών αλλά και τα κριτήρια επιλογής των ατόμων του δείγματός μας, αποκλείουν τη βλαπτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας για μεγάλο χρονικό διάστημα στους IGT και T2ΣΔ, δεδομένου ότι και οι τρεις ομάδες έχουν παραπλήσιες τιμές γλυκόζης νηστείας τη χρονική στιγμή της

επιλογής τους. 2) Πιθανώς και στις τρεις ομάδες η επαύξηση της αθηρωματικής διαδικασίας λόγω της μικρής σταδιακής αύξησης της γλυκόζης πλάσματος να αρχίζει πολύ πιο πριν από τα αυθαίρετα όρια διάγνωσης της δυσανοχής στη γλυκόζη (IGT ή T2ΣΔ). Η υπόθεση αυτή στηρίζεται και στα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας, τα οποία συνηγορούν στο ότι δεν φαίνεται να υπάρχουν σαφή όρια γλυκόζης στα οποία συμβαίνει έναρξη της αθηρωμάτωσης. Αντίθετα φαίνεται μια συνεχής αύξηση του βαθμού αθηρωμάτωσης με την συνεχή, σταδιακή αύξηση της γλυκόζης σε επίπεδα πολύ χαμηλότερα από τα διαγνωστικά για δυσανοχή στη γλυκόζη (“the clock starts ticking for macrovascular disease before the onset of clinical diabetes”)^{13,23}.

Συμπεράσματα

1. Σε άτομα υψηλού κινδύνου για T2ΣΔ και με οριακές, μη διαγνωστικές, τιμές γλυκόζης νηστείας, στα οποία υπάρχουν οι ίδιοι κλασικοί παράγοντες αθηρωμάτωσης, τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος τόσο νηστείας όσο και 2h μετά OGTT δεν φαίνεται να επηρεάζουν το βαθμό αθηρωμάτωσης των καρωτίδων.

2. Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την αθηρωμάτωση των καρωτίδων στον πληθυσμό μας αποτελεί, πέραν της ηλικίας, η αλβουμίνη ούρων 24ώρου.

Summary

Bakatselos S, Tsapas B, Boudouri P, Chatzikirkou C, Papadopoulou G, Sakallerou A, Dimitroula C, Pitsava E, Selamatzidou D, Xanthis A. Plasma glucose levels association with the intimal-medial thickness of the carotid artery (IMT) in high risk individuals for T2DM. Hellen Diabetol Chron 2004; 1: 70 - 78.

Aim: The determination of the association of IMT with fasting and 2h post OGTT plasma glucose levels and the influence of atheromatic factors on IMT. Our study was carried out with high risk individuals for T2DM, without diagnostic levels of fasting plasma glucose (FPG 100-139 mg/dl). **Material and Methods:** At our study participated 157 individuals with a mean age of 63,83±10,17 years. FPG and 2h post OGTT glucose were measured and our material was classified in three groups: normal glucose tolerance (NGT), impaired glucose tolerance (IGT) and T2DM. We measured several biochemical parameters and IMT. B-Mode u/s of the common carotid artery

(CCA) was performed with a Siemens u/s using a 7,5 MHz transducer. The thickness of the intimal-medial was assessed in plaque-free portions of the distal 10 mm of the CCA. **Statistics:** We performed computer based data analysis, using the SPSS statistics program. Data was analysed with one way Anova, student t test, chi square, bivariate and partial correlation and linear multivariate regression. **Results:** Among the three groups, we did not find a significant difference in age, gender and smokers. The IMT and the several atheromatic factors were not significantly different among the three groups. In the NGT group we found a correlation of IMT with age, triglycerids, atheromatic index, hypertension, omocystein, and a negative trend with HDL. In the IGT group we found a correlation of IMT with age and WHR and in the T2DM group we found no correlation. We adjusted our material for age and sex and found in the NGT group a correlation of IMT with omocystein, atheromatic index and a negative correlation with HDL. In the IGT group we found a correlation of IMT with triglycerids and atheromatic index and a negative correlation with HDL. In the T2DM group we found a correlation only with age. The multivariate linear regression analysis revealed no independent risk factor for increase of IMT in the NGT group – in the IGT group age and in the T2DM group albumin and age were shown to be independent risk factors for increase of IMT. **Conclusions:** 1. In high risk for T2DM individuals, with borderline but not diagnostic levels of FPG and with several other factors for atherosclerosis, neither FPG nor 2h post OGTT glucose levels influence the atherosclerosis of the carotids. 2. Age and albumin were found to be independent risk factors for increase of IMT in our material.

Βιβλιογραφία

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
2. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J, the DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-83.
3. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *BMJ* 1983; 287: 867-70.
4. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22: 79-84.

5. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1999; 21: 360-7.
6. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igavashi K, Kato T, Seikikava 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.
7. Bonova E, Kiech S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000; 43: 156-64.
8. Μπακατσέλος Σ, Τσάπας Β. Μεταγευματική υπεργλυκαιμία και καρδιαγγειακή νόσος. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2003; Υπό Δημοσίευση.
9. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
10. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.
11. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kubota M, Kajimoto Y, Kamada T. Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 1995; 38: 585-91.
12. *American Diabetes Association: Screening for type 2 diabetes (Position Statement)*. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 1) 1998; S20-S22.
13. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 163: 2893-8.
14. Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Leonhardt W, Schaper F, Henkel E, Siegert E, et al. Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 333-8.
15. Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Haffner SM, Savage PJ, Rewers M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1812-9.
16. Μπακατσέλος Σ, Τσάπας Β, et al. Η γλυκοζυλιωμένη HbA1c βελτιώνει την αντίληψη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε άτομα υψηλού κινδύνου με μη διαγνωστικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2003; Υπό Δημοσίευση.
17. Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis: direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 261-4.
18. Pujia A, Gnasso A, Irace C, Colonna A, Mattioli PL. Common carotid arterial wall thickness in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1994; 17: 1330-6.
19. Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; 28: 999-1005.
20. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-4.
21. Kanters SDJM, Algra A, Banga J-D. Carotid intima-media thickness in hyperlipidemic type I and type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 276-80.
22. Rodriguez BL, Lau N, Burchfield 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.
23. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a glycaemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22: 696-9.

Λέξεις κλειδιά:

Γλυκόζη πλάσματος

Πάχος μέσου χιτώνα αρωατίδων

Key words:

Intimal medial thickness

Plasma glucose