

عوامل خطر دیابت قندی در جمعیت بالای ۴۰ سال شهر اصفهان - سال ۱۳۷۲*

دکتر مسعود امینی^۱؛ دکتر نصراله بشردوست؛ دکتر مصطفی کاظمی؛ دکتر منصور شهپریان؛ دکتر فرساد افشین‌نیا؛ خانم کبیرزاده

چکیده مقاله

مقدمه . شیوع دیابت در جوامع مختلف متفاوت است. عوامل مختلف نژادی، سنی، عادات غذایی و عوامل خطر معین، همانند: چاقی و عوامل محیطی باعث شیوع متفاوت در جوامع مختلف می‌شود. هدف این مطالعه تعیین نقش عوامل خطر معین، نظیر: نماهای مختلف BMI، افزایش سن سالانه، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و... است.

روشها . این مطالعه به صورت قطعی با استفاده از نمونه‌گیری چند مرحله‌ای تصادفی بر روی ۳۹۱۰ نفر در سطح شهر اصفهان انجام شده است. معیار تشخیص دیابت، دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی است. افراد پس از انتخاب، مورد معاینه و ثبت اطلاعات مورد نظر قرار گرفتند. **نتایج .** از جمعیت مورد نظر ۲۹۶ نفر دیابتی بودند. تحلیل چند متغیره با رگرسیون لجستیک نشان می‌دهد که افزایش سالانه سن، افزایش فشارخون سیستولی، هایپرتری‌گلیسریدی، اضافه وزن و چاقی متغیرهای مستقل تعیین کننده دیابت قندی تیپ ۲ در جمعیت بالای ۴۰ سال شهر اصفهان می‌باشند.

بحث . عوامل فوق‌الذکر علاوه بر این که در تصمیم‌گیری بالینی به نفع وجود دیابت باید در نظر گرفته شوند، در تعیین استراتژی‌های غربالگری دیابت در سطح جامعه نیز مورد توجه قرار گیرند.

مقدمه

شیوع بیماری دیابت قندی در جوامع مختلف بسیار متفاوت بوده است، بطوری که این میزان از کمتر از ۱٪ در یک مطالعه در کشور فرانسه تا بیش از ۵۰٪ در برخی از قبایل سرخپوست کشور آمریکا متغیر بوده است (۲،۱). در این میان عوامل نژادی، توزیع سنی، عادات غذایی، فعالیت بدنی، عوامل خطر معین، نظیر: چاقی و عوامل محیطی از جمله عواملی هستند که بطور اختصاصی بر روی ژنوتیپ‌های خاص اثر گذاشته و باعث شیوع متفاوت دیابت در جوامع مختلف می‌گردد (۵-۳). از این رو هریک از عوامل خطر شناخته شده در جوامع مختلف از اهمیت متفاوتی برخوردار است. برخی مطالعات به افزایش شیوع دیابت در سالهای اخیر اشاره داشته‌اند (۶). این افزایش که هم جهت با تغییر بافت جمعیتی به سمت افزایش میزان شهرنشینی و حرکت به سوی زندگی صنعتی در کشورهای در حال توسعه است (۷)، تا حدی منعکس‌کننده وضعیت بیماری در سطح

کلان می‌باشد.

برغم تلاش‌های مختلفی که تاکنون در راستای ارائه چهره‌ای روشن از همه‌گیرشناسی دیابت قندی در سطح کشور بعمل آمده، هنوز هیچ مبنای علمی در جهت ترسیم وضعیت موجود در کشور ارائه نشده است. از این رو با توجه به اهمیت بیماری و شیوع استاندارد شده ۷/۵۴٪ براساس مطالعه قبلی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم در جمعیت بالای ۴۰ سال شهر اصفهان (۸)، بر آن شدیم تا نقش عوامل خطر معینی، نظیر: نماهای مختلف BMI، افزایش سالانه سن، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، هایپرتری‌گلیسریدی و هایپرکلسترولمی را در جمعیت دیابتی شهر اصفهان در مقایسه با جمعیت عمومی تعیین نماییم.

روشها

این بررسی یک مطالعه مقطعی وابسته به جمعیت است که در یک فاصله زمانی ۶ ماهه در سال ۱۳۷۲ به انجام رسیده است. براساس سرشماری سال ۱۳۷۰، ۱۷/۶٪ از جمعیت کل کشور بیشتر از ۴۰ سال سن دارند و کل جمعیت شهرستان اصفهان نیز بالغ بر ۱۱۲۷۰۳۰ نفر می‌باشد (۹).

جمعیت هدف مورد مطالعه، افراد بالای ۴۰ سال شهرستان اصفهان می‌باشند. از این جمعیت، از بین ۴۱ خوشه در سطح شهر به روش نمونه‌گیری تصادفی چند مرحله‌ای، ۳۹۱۰ نفر برای مراحل بعدی مطالعه انتخاب شدند. معیار غربالگری دیابت، براساس پیشنهاد انجمن دیابت آمریکا استوار بود (۱۰) بطوری که افرادی که قند پلاسمای ناشتای کمتر از ۶/۴ میلی‌مول در لیتر داشتند، غیردیابتی تلقی شدند. معیار تشخیص دیابت در سایر افراد براساس دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی بوده است (۱۱). در این مطالعه دیابت شناخته شده به افرادی اطلاق می‌شود که تشخیص دیابت قندی در گذشته توسط یک پزشک در مورد آنها مسجل شده و یا تحت درمان با داروهای خوراکی ضددیابت و یا انسولین قرار دارند.

پس از انتخاب افراد، جمع‌آوری اطلاعات حداقل در دو روز متوالی انجام گرفت، بطوری که در روز اول اطلاعات عمومی، شامل: سن، جنس، قد، وزن و

* این طرح به شماره ۷۱۰۱۷ دفتر هماهنگی امور پژوهش ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان پرداخت گردیده است.

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده امین، خیابان ابن سینا، اصفهان

عوامل خطر دیابت قندی

جدول ۱. مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحت بررسی در گروه‌های دیابتی، تست مختل تحمل گلوکز (IGT) و افراد سالم

متغیر	دیابتی	IGT	نرمال
	(انحراف معیار) میانگین	(انحراف معیار) میانگین	(انحراف معیار) میانگین
سن (سال)	۵۵/۳۶ (۹/۹۳)	۵۳/۶۶ (۱۱/۱۷)	۵۲/۸۹ (۱۰/۶۳)†
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۶/۱۹ (۳/۸۷)	۲۶/۸۳ (۳/۲۸)	۲۵/۳۳ (۳/۳۰)*
فشار سیستولی (mmHg)	۱۳۹/۷۱ (۲۷/۷۳)	۱۳۱/۵۰ (۲۵/۱۶)	۱۳۲/۶۳ (۲۲/۳۳)*
فشار دیاستولی (mmHg)	۸۴/۸۰ (۱۰/۸۸)	۸۵/۳۳ (۱۳/۶۳)	۸۲/۱۴ (۱۲/۸۵)*
قند پلاسمای ناشتا (mmol/L) #	۹/۹۵ (۴/۰۲)	۶/۸۴ (۰/۳۲)	۳/۹۶ (۱/۲۳)
کلسترول (mmol/L)	۵/۹۲ (۱/۲۸)	۵/۹۹ (۱/۲۹)	۵/۶۱ (۱/۳۰)*
تری گلیسرید (mmol/L)	۲/۹۰ (۱/۸۴)	۲/۹۱ (۲/۱۳)	۲/۲۵ (۱/۳۷)*

† تفاوت بین گروه نرمال با دیابت: (ANOVA, Duncan: P < ۰/۰۰۰۱)

* تفاوت بین گروه نرمال با هر دو گروه دیگر: (ANOVA, Duncan: P < ۰/۰۰۰۱)

تمام گروه‌ها با هم متفاوتند: (ANOVA, Duncan: P < ۰/۰۰۰۱)

تا ۳۹ یا چاق و بالاتر از ۳۰ یا خیلی چاق. در مواردی که زمان ناشتا کمتر از ۴ ساعت بود و یا قند پلاسمای پس از ۲ ساعت در تست تحمل گلوکز خوراکی زودتر یا دیرتر از ۵ دقیقه از زمان موعود مورد سنجش قرار می‌گرفتند و یا نمونه خون همولیز شده بود، نمونه‌گیری و آزمایشات از ابتدا انجام می‌شدند. در این بررسی جمعیت استاندارد ایران به عنوان جمعیت مبنا مورد استفاده قرار گرفت (۹). تفاوت بین سه گروه دیابتی، غیردیابتی سالم و افراد با تست مختل تحمل گلوکز با استفاده از تحلیل پراش و تست دو نکت مورد بررسی قرار گرفت. متغیرهای مستقل تعیین‌کننده دیابت در این بررسی آزمون لوجستیک رگرسیون به روش پلکانی پیش‌رونده تعیین شدند.

نتایج

در این بررسی ۱۷۷۳ مرد (۴۳/۹٪) و ۲۲۶۲ زن (۵۶/۱٪) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار متغیرهای کمی تحت

فشار خون نشسته بیمار به روش استاندارد (۱۲) اندازه‌گیری شد. در روز دوم افراد پس از یک زمان ناشتایی حداقل ۸ ساعته تحت خونگیری از ورید آنته کوبیتال جهت تعیین قند پلاسمای ناشتا، کلسترول و تری‌گلیسرید قرار گرفتند. در مواردی که قند پلاسمای ناشتا بیشتر از ۶/۴ میلی‌مول در لیتر بود، افراد جهت قند پلاسمای ناشتای مرتبه دوم و یا تست تحمل گلوکز خوراکی دعوت می‌شدند. سنجش قند پلاسمای، کلسترول توتال و تری‌گلیسرید به ترتیب بررسی گلوکز اکسیداز، لیبرمن بوخارد و روش سنجش آنزیمی توسط اتوآنالیزور RA-1000 انجام گرفت. فشارخون سیستولی و دیاستولی بیشتر از ۱۶۰ و ۹۰ میلی‌متر جیوه به ترتیب پرفشاری سیستولی و دیاستولی تلقی شدند. هایپرتری‌گلیسریدمی و هایپرکلسترولمی در این مطالعه به ترتیب عبارتند از: تری‌گلیسرید و کلسترول بیشتر از ۲/۲ و ۶/۲ میلی‌مول در لیتر. ناهای مختلف BMI عبارتند از: کمتر از ۲۰ یا لاغر، ۲۰ تا ۲۴ یا طبیعی، ۲۵ تا ۲۹ یا اضافه وزن، ۳۰

جدول ۲. تحلیل رگرسیون لوجستیک متغیرهای مستقل تعیین‌کننده وجود دیابت

متغیر	معیار مقایسه	OR (حدود اطمینان ۹۵٪)	مقدار P
BMI :	نرمال در مقایسه با لاغر	۱/۶۹ (۰/۸۶ و ۳/۳۱)	N.S
	اضافه وزن در مقایسه با لاغر	۲/۲۲ (۱/۶۶ و ۶/۲۷)	۲۰/۰۰۱
	چاق در مقایسه با لاغر	۲/۵۰ (۱/۲۱ و ۵/۱۳)	۰/۰۱۳
سن	خیلی چاق در مقایسه با لاغر	۲/۰۹ (۰/۲۵ و ۱۷/۷۸)	N.S.
	افزایش سالانه	۱/۰۲ (۱/۰۱ و ۱/۰۳)	۰/۰۰۴
	افزایش هر ۱۰ mmHg	۱/۰۶ (۱/۰۱ و ۱/۱۲)	۰/۰۲۸
هایپرتری‌گلیسریدمی	وجود در مقابل عدم وجود	۲/۷۲ (۲/۱۷ و ۳/۵۳)	۲۰/۰۰۱

OR = ODD'S Ratio

N.S. = بی‌معنی

عوامل خطر دیابت قندی

جدول ۳. تفاوت توزیع فراوانی نماهای مختلف BMI و هایپرلیپیدمی و پرفشاری خون در بررسی بعمل آمده

متغیر	دیابتی		IGT		نرمال	
	تعداد	(%)	تعداد	(%)	تعداد	(%)
پرفشاری سیستولی	۶۱	(۲۰/۶)*	۱۵	(۲۵/۹)*	۵۰۰	(۱۴/۱)
پرفشاری دیاستولی	۱۰۹	(۳۶/۸)	۲۲	(۳۷/۹)	۱۲۹۱	(۳۶/۳)
پرفشاری از هر نوع	۱۱۷	(۳۹/۵)	۲۵	(۴۳/۱)	۱۳۷۷	(۳۸/۷)
هایپرکلسترولمی	۹۲	(۳۱/۱)	۲۳	(۳۱/۳)	۹۷۹	(۲۷/۵)
هایپرتری‌گلیسریدمی	۱۹۹	(۶۷/۰) †	۲۹	(۵۰/۰)	۱۳۰۰	(۳۹/۳)
BMI:						
کمتر از ۲۰ kg/m ²	۱۰	(۳/۳) #	۳	(۵/۲)	۳۲۴	(۹/۱)
۲۰-۲۴ kg/m ²	۸۳	(۲۸/۰)*	۱۵	(۲۵/۹)*	۱۵۲۱	(۴۲/۸)
۲۵-۲۹ kg/m ²	۱۵۷	(۵۲/۰)*	۲۶	(۴۳/۸)	۱۲۶۲	(۳۵/۵)
۳۰-۳۹ kg/m ²	۴۵	(۱۵/۲)	۱۴	(۲۳/۱)#	۳۳۵	(۱۲/۲)
بیشتر از ۴۰ kg/m ²	۱	(۰/۳)	۰	(۰)	۱۴	(۰/۳۱)

- تفاوت با گروه نرمال: (ANOVA, Tukey-B: P < ۰/۰۱)

* - تفاوت با گروه نرمال: (ANOVA, Tukey-B: P < ۰/۰۰۱)

† - تفاوت با IGT: (ANOVA, Tukey-B: P < ۰/۰۰۱)

آشکار می‌باشد، بخصوص که در برخی مطالعات، خطر نسبی ابتلا به دیابت در افراد IGT، ۱۱ برابر افراد با تست تحمل گلوکز نرمال می‌باشد (۱۲). افزایش خطر ابتلا به دیابت در افراد با BMI بالا نیز پدیده‌ای است که اکثراً در گزارشات مختلف به آن اشاره می‌شود (۱۵، ۱۲، ۲) و عموماً در دیابت تیپ ۲ ناشی از اثر مقاومت به انسولین می‌باشد (۱۶). در این بررسی فراوانی نسبی نماهای چاق و افراد با اضافه وزن نسبت به نماهای طبیعی در افراد دیابتی و IGT بیشتر از افراد گروه نرمال می‌باشد، اما نکته قابل توجه این است که احتمال وجود دیابت در افراد چاق اندکی کمتر از افراد با اضافه وزن می‌باشد که این نکته ناشی از اثر حجم نمونه در افراد با اضافه وزن است. به همین ترتیب معنی‌دار شدن Odd's Ratio در گروه خیلی چاق نیز ناشی از کمی حجم نمونه در آن گروه می‌باشد.

۱- در این بررسی میانگین کلسترول در افراد دیابتی بیشتر از سایر گروه‌ها بوده است اما توزیع هایپرکلسترولمی در هر ۳ گروه یکسان می‌باشد. نکته بارز در این یافته‌ها شیوع بالای هایپرکلسترولمی و هایپرتری‌گلیسریدمی در هر سه گروه دیابتی، IGT و نرمال است. مطالعات دیگری نیز که جهت تعیین عوامل خطر بیماری‌های عروق کرونر در اصفهان انجام گرفته است نتایجی مشابه را ارائه داده‌اند (۱۸، ۱۷). شواهدی از قبیل همبستگی معنی‌دار فشار خون دیاستولی با هایپرلیپیدمی، شیوع تقریباً یکسان فشار خون دیاستولی و هایپرلیپیدمی در این بررسی و نیز توزیع یکسان این متغیرها در هر سه گروه (بجز هایپرتری‌گلیسریدمی در گروه دیابتی) حاکی از آن است که مقادیر بالای فشارخون دیاستولی

بررسی در جدول ۱ طی آنالیز یک متغیره نشان داده شده است. توزیع فراوانی نماهای مختلف BMI، هایپرلیپیدمی و پرفشاری خون نیز در جدول ۳ نمایش داده شده است. هر یک از نتایج بدست آمده حاصل تحلیل یک متغیره می‌باشد. در تحلیل نهایی، متغیرهای مستقل تعیین‌کننده دیابت قندی تیپ ۲ در جمعیت بالای ۴۰ سال شهر اصفهان، عبارتند از: نماهای مختلف BMI، افزایش سالانه سن، افزایش فشارخون سیستولی و وجود هایپرتری‌گلیسریدمی (جدول ۲)، بطوری که پس از تعدیل توسط سایر متغیرها، اثر مستقل و معنی‌دار نشان داده‌اند. براین اساس جنسیت، فشارخون دیاستولی و هایپرکلسترولمی اثر قابل توجهی نداشتند. این نتایج حاکی از آن است که شانس وجود دیابت در افراد دارای اضافه وزن و گروه چاق به ترتیب ۳/۲۲ و ۲/۵۰ برابر افراد لاغر می‌باشد. به طریق مشابه افزایش سالانه سن و افزایش هر ۱۰ میلی‌متر جیوه فشارخون سیستولی به ترتیب ۱/۰۲ و ۱/۰۶ برابر شانس وجود دیابت را در جمعیت عمومی بالای ۴۰ سال شهر اصفهان افزایش می‌دهد.

بحث

مطالعات متعددی وجود دارند که بر افزایش شیوع دیابت در سنین بالاتر تأکید می‌ورزند (۱۳، ۱۲، ۲). در این بررسی علاوه بر این که میانگین سن در افراد دیابتی بیشتر از افراد غیردیابتی بوده، سن بعنوان یک متغیر مستقل در تعیین وجود دیابت مطرح شده است. میانگین سن IGT حد وسط دو گروه دیگر است و این خود پیشنهادکننده روند تبدیل وضعیت نرمال به IGT و بعد به دیابت

عوامل خطر دیابت قندی

هایپرتری گلیسریدمی در افراد دیابتی از هر دو گروه دیگر بیشتر بوده است. هایپرتری گلیسریدمی در دیابت بعنوان یک پدیده شایع ناشی از تولید بیش از حد لیپوپروتئینی‌های با وزن بسیار کم توسط کبد و عدم توانایی برداشت این مواد در محیط بدن به علت مکانیسم‌های معیوب می‌باشد (۲۲). اگرچه در این بررسی افراد دچار هایپرتری گلیسریدمی ۲/۷ برابر سایرین، شانس وجود دیابت دارند اما باید به این نکته توجه داشت که نه هایپرتری گلیسریدمی و نه پرفشاری سیستولیک، هیچ کدام الزاماً اثر علتی در ایجاد دیابت ندارند. بعنوان نتیجه نهایی، اهمیت بالینی این پدیده‌ها در توجه به وجود دیابت در حضور عوامل خطر هنگام تصمیم‌گیری بالینی می‌باشد. علاوه بر آن تبیین استراتژی‌های غربالگری دیابت در سطح جامعه نیز باید براساس عوامل خطر و متغیرهای مستقل تعیین‌کننده وجود دیابت صورت پذیرد.

صرف نظر از وجود دیابت، ناشی از لیپیدپروفایل در جمعیت عمومی است، بخصوص که تحلیل رگرسیون لجستیک نیز هیچگونه همبستگی بین فشارخون دیاستولی و وجود دیابت را نشان نداده است. چنین ارتباطی در سایر مطالعات نیز نشان داده شده‌اند (۱۹). مکانیسم این ارتباط روند آترواسکلروز می‌باشد. از طرفی فشار خون سیستولی اثر مستقل در تعیین وجود دیابت نشان داده است که توسط مکانیسم‌هایی چون افزایش سندیم توتال بدن ناشی از هایپرگلیسمی، تغییر در فعالیت سیستم رنین، آنژیوتانسین، آلدوسترون، افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک، اختلال در انتقال یون از غشای سلول، پرولیفراسیون عضلات صاف جدار عروق و نقش احتمالی مقاومت نسبت به انسولین قابل توجه است (۲۰ و ۲۱). در این مطالعه میانگین تری گلیسرید و نیز توزیع

منابع

- 1- Mesbah M, Chwalow AJ, Balkau B, costagliola D, Vauzelle kervroedan F, Eschwege E. Prevalence of non insulin dependent diabetes as perceived by general practitioners in franc. Rev Epideiol Sante publique. 1995; 43(3): 225-30.
- 2- Lee E T, Howard B V, Savage P J, cowan L D, Fabsitz R R, oopik A J, et al. Diabetes and impaired glucose tolerance in three American Indian populations aged 45-74 years. Diabetes Care. 1995; 18: 599-610.
- 3- Zimmet P. Type 2 (non insulin dependent) diabetes: an epidemiological overview. Diabetologia 1982; 22:399-411.
- 4- Dowse GK, Gareeboo H, Zimmet PZ, Alberti KG, Tuomilehto J, Fareed D, et al. High prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in indian, Creole, and chinese Mauritians. Mauritius Non Communicable Disease Study Group. Diabetes 1990; 39: 390-6.
- 5- Zimmet P, King H, Serjeantson S. The genetics of diabetes mellitus. In: Mann JI, Pyorala K, Teuscher A, eds. Diabetes in epidemiologic perspective. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983: 43-57.
- 7- Entmacher PS, Root HF, Marks HH. Longevity of diabetic patients in recent years. Diabetes 1964; 13: 373.
- 8- Amini M, Afshin - Nia F, Bashardoost N, Aminorroaya A, Shahparian M, Kazemi M. Prevalence and risk factors of diabetes Being published by Diabetes Res Clin Pract.
- 9- [Iranian center of statistics: Iran, according to statistics, 14. Tebran: Iranian center of statistics, 1996: 13-261]
- 10- American Diabetes Association. Office guide to diagnosis and classification of glucose intolerance. Diabetes Care. 1995; 18: 4-7.
- 11- World Health organization: Diabetes Mellitus. Report of who study group. Who Tech Rep Ser 1985; 727.
- 12- Mooy J M, Grootenhuis P A, Vries H, Valkenburg H A, Bouter L M, Kostense P J, et. al. Prevalence and eterminats of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. Diabetes Care. 1995; 18: 1270-1273.
- 13- Tuomilehto J, Korhonen H J, kartovaara L, Salomaa V, Stengard J H, Pitkanen M, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired aged population of three areas in Finland. Int J Epidemiol. 1991; 20: 1010-1017.
- 14- Narayan KMV, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. A two -Step strategy for identification of high - risk subjects for a clinical trial of prevention of NIDDM. Diabetes Care. 1996; 19(9): 972-8.
- 15- Saldaana G. The prevalence of NIDDM and associated coronary risk factors in Mexico City. Diabetes Care. 1994; 17: 141-8.
- 16- Defronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes care. 1991; 14: 173-94.
- 17- Sarrafzadegan N, Boshtam M, Rafie M. Sex specific distribution of coronary heart disease risk factors in Isfahan, Iran.

- Med H LR. Iran. 1997; 11(IS): 8.
- 18- Rafie M, Boshtam M, Alikhasi H, Mohammadifard N, Mirloshian S. The prevalence of different types of hyperlipidemia in people over 19 years old in urban area in Isfahan. Med J I.R.Iran. 1997; 11(IS): 104.
 - 19- Lemne C, Hamsten A, Karpe F, Nilsson Ehle P, De Faire V. Dyslipoproteinemic changes in borderline Hypertension. hypertension. 1994; 24(5): 605-10.
 - 20- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991; 14: 173-94.
 - 21- Fuller JH. Hypertension and diabetes: epidemiologic aspects as a guide to management. J Cardiovasc Pharmacol. 1993; 121: s63-6.
 - 22- Bierman EL. Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGRAW - HILL; 1994: 1106-16.