

شیوع پرفشاری خون و اختلالات چربی خون در بیماران تازه تشخیص داده شده دیابت نوع دو

اعظم تیموری*^۱، ژیلا بهروز^۲، مسعود امینی^۳

چکیده

مقدمه: پرفشاری خون و اختلالات چربی خون در بیماران دیابتی نوع ۲ شیوع بالایی دارد. شیوع بالای بیماری قلبی - عروقی در بیماران دیابتی تا حدودی، بستگی به این دو عامل خطر دارد. این مطالعه به منظور بررسی شیوع پرفشاری خون و اختلالات چربی خون در بیماران دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده در اصفهان، انجام گردید.

روشها: در این مطالعه مقطعی ۳۱۰ نفر بیمار دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان در طی سالهای ۸۲-۱۳۸۰ تحت بررسی قرار گرفتند. قد، وزن، فشار خون، چربی های پلاسما و HbA1c این افراد اندازه گیری شد.

یافته ها: میانگین سنی \pm انحراف معیار افراد تحت مطالعه $48 \pm 9/83$ سال بود. میانگین BMI \pm انحراف معیار $28/4 \pm 4/62$ کیلوگرم بر مترمربع بود. $32/9\%$ از این افراد فشار خون بالا داشتند. هیپرکلسترولمی در $61/3\%$ ، هیپرتری گلیسریدی در $61/6\%$ ، LDL بالا در $77/3\%$ و HDL پایین در $67/8\%$ از این افراد دیده شد.

میانگین \pm انحراف معیار برای فشار خون سیستولیک $119/08 \pm 16/59$ mmHg، فشار خون دیاستولیک $70/02 \pm 14/02$ mmHg، کلسترول تام $216/10 \pm 43/65$ mg/dl، تری گلیسرید $207/46 \pm 105/67$ mg/dl، LDL $124/73 \pm 31/45$ mg/dl و HDL $43/11 \pm 9/29$ محاسبه گردید.

نتیجه گیری: پرفشاری خون و اختلالات چربی خون در بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲، شیوع بالایی دارد. این موضوع، اهمیت مداخله زودرس تشخیصی - درمانی برای این دو عامل خطر را در بیماران دیابتی مشخص می کند.

واژگان کلیدی: شیوع، دیابت نوع ۲ تازه تشخیص داده شده، پرفشاری خون و اختلالات چربی خون

مقدمه

متعددی برای بیماری قلبی - عروقی، در بیماران دیابتی وجود دارد که سر دستة این عوامل خطر، اختلالات چربی خون است [۳]. اندازه گیری سطح چربی های پلاسما باید

شایعترین علت ناتوانی و مرگ و میر در بیماران دیابتی نوع ۲، بیماری قلبی - عروقی می باشد [۱، ۲]. عوامل خطر

۱- متخصص داخلی، محقق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- متخصص داخلی، محقق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- فوق تخصص بیماریهای غدد و متابولیسم، استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

* نشانی: اصفهان، خیابان خرم، بیمارستان حضرت صدیقه طاهره، طبقه همکف، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان؛

تلفن: ۰۳۱۱-۳۳۵۹۹۳۳-۳۳۱۱؛ نمابر: ۰۳۱۱-۳۳۷۳۷۳۳-۳۳۱۱؛ پست الکترونیک: emrc @ mui. ac.ir

استفاده از دستگاه سکا (Seca) اندازه‌گیری شد. (BMI) $Body\ Mass\ Index$ براساس فرمول $[قد\ (متر)]^2$ / وزن (kg) محاسبه گردید. فشار خون آنها با استفاده از دستگاه فشارسنج جیوه‌ای Riester با کاف ۲۴×۳۲cm (Bladder ۱۳×۲۴^{cm}) اندازه‌گیری و متوسط سه بار اندازه‌گیری برای هر بیمار بعنوان فشار خون او در نظر گرفته شد. فشار خون بالا در این بیماران دیابتی براساس معیار Seventh report of the Joint National (7th JNC) Committee [۱۴]، فشار خون سیستولیک مساوی یا بالاتر از ۱۳۰mmHg و یا دیاستولیک مساوی یا بالاتر از ۸۰mmHg، در نظر گرفته شد. از همه بیماران واجد شرایط پس از ۱۴ ساعت ناشتا بودن، ۵ cc خون وریدی توسط تکنسین آزمایشگاه مرکز جهت اندازه‌گیری چربی‌های خون و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) گرفته شد. اندازه‌گیری کلسترول و HDL با استفاده از روش آنزیماتیک CHOD-PAP و با کیت Chem Enzyme برای کلسترول (با CV ۱/۶) و کیت Pars Azmoun برای HDL و اندازه‌گیری تری‌گلیسرید براساس روش آنزیماتیک GPO-PAP و با کیت Chem Enzyme (با CV ۱/۹۷) Within day و (با CV ۲/۰۷) between day انجام شد. LDL بیمار با استفاده از فرمول Friedwalds: $[LDL=Chol - (TG/5 + HDL)]$ محاسبه گردید. اختلالات چربی خون یا دیس لیپیدمی براساس معیار National Cholesterol Education ، NCEP (ATP III) Programs (Adult Treatment panel III) ، به صورت کلسترول تام مساوی یا بیشتر از ۲۰۰mg/dl ، یا تری‌گلیسرید مساوی یا بیشتر از ۱۵۰mg/dl ، یا HDL کمتر از ۴۰mg/dl برای مرد و کمتر از ۵۰mg/dl برای زن در نظر گرفته شد [۱۵].

اندازه‌گیری HbA1c با اضافه کردن EDTA به ۱/۵ cc خون و با استفاده از دستگاه DS5 به روش Union Exchange Chromatography برای هر بیمار انجام شد (CV توتال ۰/۳۷۵٪، Within run ۰/۱۲٪ و between run ۰/۱۴۳٪). داده‌ها با نرم افزار SPSS و روشهای آماری آزمون t و Cross tab تجزیه و تحلیل شدند. سطح اطمینان

در تمام بیماران دیابتی در موقع تشخیص دیابت، و پس از کنترل قند خون، هر موقع که تغییر واضحی در رژیم کنترل قند خون داده می‌شود و یا حداقل سالیانه انجام شود [۴]. پرفشاری خون نیز از دیگر علل شایع ناتوانی در بیماران دیابتی بزرگسال می‌باشد [۵]. پرفشاری خون خطر بیماری‌های میکروواسکولر و ماکروواسکولر را بالا می‌برد و کنترل مؤثر فشار خون در بیماران دیابتی مهم و حیاتی است [۹-۶].

Weerasuriya. N و همکارانش در سال ۱۹۹۸ در سری لانکا شیوع پرفشاری خون و چربی خون بالا را در بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲ گزارش کردند [۱۰]. در یک مطالعه دیگر Chowdhury. TA و همکارانش در سال ۲۰۰۲ عوامل خطر بیماری قلبی - عروقی و عوارض میکروواسکولر و ماکروواسکولر دیابت را در بین بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲، در آسیای جنوبی و اروپا بررسی و مقایسه کردند [۱۱]. در طی یکسری مطالعات توسط United Kingdom Prospective Diabetes study (UKPDS) شیوع پرفشاری خون، چربی خون بالا و میانگین سطح پلاسمایی چربی‌های مختلف، در بیماران دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده، گزارش شده است [۱۲، ۱۳]. نتایج مطالعات مختلف، در نقاط مختلف جهان، متفاوت است. ما در این مطالعه شیوع پرفشاری خون، و چربی خون بالا را در بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲، در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان در طی سالهای ۱۳۸۲-۱۳۸۰ بررسی کرده‌ایم.

روشها

این مطالعه به صورت مقطعی در طی سالهای ۱۳۸۰-۱۳۸۲ بر روی ۳۱۰ نفر بیمار دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲، مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان انجام شد. *بیمارانی به‌عنوان تازه تشخیص داده شده در نظر گرفته شدند که از شروع دیابت آنها کمتر از یکسال گذشته بود.* ضمن گرفتن یکسری اطلاعات پایه از جمله نام، سن، زمان تشخیص بیماری و سابقه قبلی بیماری‌ها از افراد واجد شرایط، پزشک مرکز آنان را تحت معاینه بالینی قرار می‌داد. قد و وزن افراد مورد مطالعه (بدون کفش) با

دکتر عزیزی و همکارانش در سال ۲۰۰۰ بر روی جمعیت شهری تهران انجام دادند، شیوع هیپرتانسیون را در کل جامعه ۲۲٪، میانگین فشار خون سیستولیک را در مرد $117/8 \pm 16/6$ mmHg و در زن $116/4 \pm 16/4$ mmHg و دیاستولیک را در مرد $77/4 \pm 10/7$ mmHg و در زن $77/3 \pm 9$ mmHg گزارش کردند [۱۶]. در مقایسه با مطالعه مذکور، شیوع هیپرتانسیون و میانگین فشار خون در بیماران مورد مطالعه ما بالاتر می‌باشد که این نتیجه‌گیری با توجه به شیوع بالاتر هیپرتانسیون در بیماران دیابتی، دور از انتظار نیست. در مطالعات مختلفی که در نقاط مختلف جهان بر روی بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲ انجام شده است، شیوع هیپرتانسیون و میانگین فشار خون این بیماران متفاوت گزارش شده است. در مطالعه UKPDS ۳۹٪ از بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲ (۳۵٪ از مردان و ۴۶٪ از زنان) هیپرتانسیون داشتند [۱۲]. متوسط فشار خون سیستولیک این بیماران 134 ± 18 mmHg در مرد و 140 ± 20 mmHg در زن و دیاستولیک 82 ± 10 mmHg در مرد و 84 ± 10 mmHg در زن گزارش گردید (۱۳). در مطالعه weerasuriya در سری لانکا شیوع هیپرتانسیون در بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲، ۲۳٪ گزارش گردید [۱۰]. تفاوت‌های موجود در آمارهای جهانی، می‌تواند تا حدودی مربوط به تفاوت‌های نژادی باشد. در مطالعه Chowdhury شیوع هیپرتانسیون و میانگین فشار خون بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲، در آسیای جنوبی بیشتر از اروپا بود [۱۱]. همچنین در مطالعه UKPDS تاثیر تفاوت‌های نژادی در شیوع هیپرتانسیون و میانگین فشار خون افراد نشان داده شده است [۱۷].

مطالعه ۹۵٪ و یا به عبارتی $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۳۱۰ بیمار مورد مطالعه ۱۹۰ نفر (۶۱/۳٪) زن و ۱۲۰ نفر (۳۸/۷٪) مرد بودند. میانگین سنی \pm انحراف معیار افراد مورد مطالعه $48 \pm 9/83$ سال (در مرد $49/68 \pm 10/25$ سال و در زن $47/12 \pm 9/44$ سال) بود. میانگین BMI \pm انحراف معیار $28/49 \pm 4/62$ کیلوگرم بر مترمربع (در مرد $29/76 \pm 4/65$ kg/m² و در زن $26/61 \pm 3/91$ kg/m²) و میانگین HbA1c \pm انحراف معیار $8/36 \pm 1/44$ درصد بود. هیپرتانسیون در ۳۲/۹٪ از بیماران مورد مطالعه (۲۶/۶۷٪ از مردان و ۳۶/۸۴٪ از زنان) دیده شد. هیپرکلسترولمی در ۶۱/۳٪، هیپرتری‌گیسردمی در ۶۱/۶٪، LDL بالا در ۷۷/۳٪ و HDL پایین در ۶۷/۸٪ از بیماران مورد مطالعه دیده شد. هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گیسردمی و LDL بالا بین دو جنس تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P < 0/05$)، اما تفاوت HDL بین مرد و زن معنی‌دار بود به طوری که ۵۲/۲٪ از مردان و ۷۶/۷٪ از زنان HDL پایین داشتند. ($P < 0/05$). میانگین و انحراف معیار فشار خون و چربی‌های پلاسمای افراد مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

بحث

در این مطالعه شیوع فشار خون بالا در بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲، ۳۲/۹٪، میانگین فشار خون سیستولیک $119/08 \pm 16/59$ mmHg و میانگین فشار خون دیاستولیک $70/02 \pm 14/02$ mmHg بود. در مطالعه‌ای که

جدول ۱- میانگین فشار خون و چربی‌های پلاسمای افراد مورد مطالعه.

متغیرها	میانگین	انحراف معیار (SD)	حداقل	حداکثر
تری‌گیسريد (mg/dl)	۲۰۷/۴۶	۱۰۵/۶۷	۶۲	۵۸۱
کلسترول تام (mg/dl)	۲۱۶/۱۰	۴۳/۶۵	۱۳۳	۳۴۷
LDL ^{A*} (mg/dl)	۱۲۴/۷۳	۳۱/۴۵	۵۳	۱۹۵
HDL ^{B*} (mg/dl)	۴۳/۱۱	۹/۲۹	۲۵	۶۸
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۱۹/۰۸	۱۶/۵۹	۹۵	۲۰۰
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۷۰/۰۲	۱۴/۰۲	۵۰	۱۲۰

A* لیپوپروتئین کلسترول با چگالی کم (Low density Lipoprotein)

B* لیپوپروتئین کلسترول با چگالی زیاد (High density Lipoprotein)

درمان دارویی بودند، میانگین محاسبه شده برای فشار خون و لیپیدهای پلاسما می‌تواند عدد واقعی را نشان ندهد و این یکی از محدودیتهای مطالعه ما بود.

میانگین سنی \pm انحراف معیار افراد مورد مطالعه ما در Weerasuriya $48/12 \pm 9/83$ سال بود. در مطالعه UKPDS 52 ± 9 سال در مرد و 53 ± 9 سال در زن گزارش گردید [۱۳]. میانگین سنی بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲ اروپایی در مطالعه Chowdhury بالاتر از آسیایی بود [۱۱]. به نظر می‌رسد هرچه بر روی نقشه جغرافیایی از سمت شرق به غرب می‌رویم میانگین سنی این بیماران افزایش می‌یابد.

در UKPDS میانگین BMI \pm انحراف معیار kg/m^2 در مرد $28/3 \pm 4/9$ و در زن $30/8 \pm 6/7$ گزارش گردید [۱۳]. در مقایسه میانگین BMI بیماران ما نسبت به UKPDS کمتر می‌باشد. در مطالعه Chowdhury میانگین BMI بیماران اروپایی بالاتر از آسیایی بود [۱۱].

میانگین HbA1c \pm انحراف معیار در مطالعه UKPDS $9 \pm 2/3$ درصد در مرد و $9/3 \pm 2/2$ درصد در زن بود [۱۶]. در مطالعه ما نسبت به UKPDS میانگین HbA1c پایین‌تر می‌باشد. بعید نیست کمتر بودن HbA1c در بیماران ما مربوط به میانگین سنی پایین‌تر آنها نسبت به بیماران UKPDS باشد.

با توجه به شیوع بالای پرفشاری خون و اختلالات چربی خون در بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲، به‌ویژه در آسیا و در ایران، لازم است که تدابیر تشخیصی - درمانی از همان ابتدای تشخیص دیابت، در جهت این دو عامل خطر انجام شود تا از ایجاد عوارض دراز مدت و به‌ویژه عوارض قلبی - عروقی در این بیماران جلوگیری شود. از طرفی به‌عنوان طرح پیشگیری اولیه، اصلاح سبک زندگی با ارائه الگوی صحیح مصرف مواد غذایی و رواج فعالیت جسمانی بیشتر، باید در برنامه ریزی‌های بهداشتی و سلامت، مدنظر قرار داده شود.

پیشنهاد می‌شود با طرح‌ریزی یک مطالعه همگروهی، تغییرات لیپید و فشار خون این افراد در طی یک دوره ۵ ساله از تشخیص بیماری بررسی شود.

در مطالعه ما شیوع هیپرکلسترولمی $61/3\%$ ، هیپرتری گلیسریدمی $61/6\%$ ، LDL بالا $77/3\%$ و HDL پایین $67/8\%$ ، میانگین تری گلیسرید $105/67 \pm 207/46$ mg/dl، میانگین کلسترول تام $216/10 \pm 43/65$ mg/dl، میانگین LDL $124/73 \pm 31/45$ mg/dl و میانگین HDL $43/11 \pm 9/29$ mg/dl بود. در مطالعه‌ای که دکتر عزیزی و همکارانش بر روی جامعه شهری تهران انجام دادند شیوع هیپرکلسترولمی در کل جامعه 55% ، هیپرتری گلیسریدمی 46% ، LDL بالا 50% و HDL پایین 69% گزارش گردید [۱۸-۱۹]. در مقایسه با مطالعه مذکور، شیوع دیس لیپیدمی در بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده، نسبت به کل جامعه ما بالاتر است.

در مقایسه با سایر جوامع، در مطالعه Weerasuriya در سری لانکا هیپرکلسترولمی در 11% ، هیپرتری گلیسریدمی در 14% و HDL پایین در 12% از بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده نوع ۲ گزارش گردید [۱۰]. در UKPDS میانگین کلسترول بیماران در مرد $211/8 \pm 42/35$ mg/dl و در زن $223/3 \pm 46/2$ mg/dl، در LDL $150/93 \pm 42/57$ mg/dl و در زن $321/39 \pm 38/7$ mg/dl، در HDL $39/09 \pm 9/29$ mg/dl و در زن $42/8 \pm 9/68$ mg/dl تری گلیسرید در هر دو جنس $160/02$ گزارش گردید [۱۳]. در مطالعه Chowdhury شیوع دیس لیپیدمی در دیابتی‌های تازه تشخیص داده شده آسیایی بیشتر از اروپایی بود [۱۱].

در مقایسه با مطالعات متعدد، شیوع اختلالات چربی میانگین چربی‌های پلاسما در بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده ما بیشتر از سایر جوامع است. این شیوع بالاتر می‌تواند مربوط به نوع رژیم غذایی، میزان تحرک و عوامل ژنتیک باشد. از طرفی بعید نیست مراقبت‌های ناکافی بهداشتی و مراجعه تأخیری بیماران و تشخیص دیررس دیابت، علت شیوع بالاتر دیس لیپیدمی در این بیماران باشد. در هر حال برای اثبات این ادعا مطالعات گسترده‌تری لازم است تا نقش این عوامل را در تفاوت‌های موجود روشن کند.

لازم به ذکر است با توجه به آنکه افراد مورد مطالعه ما، بعضاً به جهت هیپرتانسیون یا دیس لیپیدمی از قبل تحت

سپاسگزاری

همکاری صمیمانه آنها در این تحقیق، کمال تشکر و

قدردانی را دارند.

نویسندگان مقاله از آقایان مجید آبیاری و دکتر ساسان حقیقی

و خانمها مهری فروغی فر و دکتر سیلوا هوسپیان به خاطر

مآخذ

1. 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 – 755.
2. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, et al. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other “risk Factors” as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from WHO multinational study. *Diabetes care* 1983; 6: 361-369.
3. Chait A, Haffner S. Diabetes, Lipids and atherosclerosis. In: Degroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology* : From WB. Saunders Company; 2001 941.
4. Chait A, Haffner S. Diabetes, Lipids and Atherosclerosis. In : Degroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology* : From WB. Saunders company; 2001 942.
5. Bergenstal RM, Kendall DM, Franz MJ, Rubenstein AH. Management of type 2 diabetes: A systematic approach to meeting the standards of care. In: Degroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*: from WB. Saunders company; 2001. 831.
6. The 6th report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2413-2446.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*; 1998; 317: 720-733.
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ* 1998, 317: 703-713.
9. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes : UKPDS 40. *BMJ*; 1998, 317: 720-726.
10. Weerasuriya N, Siribaddana S, Dissanayake A, et al. long – term complications in newly diagnosed Srilankan patients with type 2 diabetes mellitus. *QJ Med* 1998; 91: 439-443.
11. Chowdhury TA, Lasker SS. Complications and cardiovascular risk factors in South Asians and Europeans with early – onset type 2 diabetes. *QJ Med* 2002; 95: 241-246.
12. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens.* 1993 Mar; 11 (3): 309-17.
13. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex: UKPDS 27. *Diabetes care.* 1997 Nov; 20(11): 1683-87.
14. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, *Hypertension* 2003; 42: 1206.
15. Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2488-2497.
16. Azizi F, Ghanbarian A, Madjid M, et al. Distribution of blood pressure and prevalence of hypertension in Tehran adult population : Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *J Hum Hypertens.* 2002 May; 16 (5): 305-12.
17. Davis TM, Cull CA, Holman RR; U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Relationship between ethnicity and glycemic control, Lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: UKPDS 55. *Diabetes care* 2001 Jul; 24(7): 1167-74.
18. Azizi F, Rahmani M, Emami H, et al: Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study (Phase 1). *Soz Praventivmed* 2002; 47(6): 408-26.
18. Azizi F, Rahmani M, Ghanbarian A, et al. Serum Lipid Levels in an Iranian Adults Population : Tehran Lipid and Glucose study. *Eur J Epidemiol.* 2003; 18(4): 311-19.
19. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population : Tehran Lipid and Glucose study. *Diabetes Research and clinical practice.* 2003; 61: 29-37.