

مقایسه دیابت با سابقه بیماری عروق کرونر قلب در بروز موارد جدید بیماری عروق کرونری؛ مطالعه قند و لیپید تهران

نوشین فهیم فر^۱، فرزاد حدائق^{۱*}، داود خلیلی^{۱،۲}، فرهاد شیخ الاسلامی^۱، فریدون عزیزی^۱

چکیده

مقدمه: طبق مطالعات انجام گرفته در غرب، خطر دیابت برای بروز بیماری عروق کرونر قلب (CHD) معادل با خطر داشتن سابقه CHD است. آیا در یک جمعیت ایرانی با شیوع بالای دیابت، باز هم این دو خطر یکسانی را برای بروز CHD ایجاد می‌کنند؟

روش‌ها: جمعیت مورد مطالعه یک هم گروه شامل ۲۲۶۷ مرد و ۲۹۳۱ زن ۳۰ ساله و بالاتر بودند که با میانه معادل ۷/۵ سال پیگیری شدند. خطر بروز CHD با استفاده از مدل خطرات متناسب کاکس برای افراد دیابتی بدون سابقه CHD (دیابت+/ بیماری قلبی-) و نیز افراد دارای سابقه CHD بدون دیابت (دیابت-/ بیماری قلبی+) محاسبه گردید.

یافته‌ها: پس از تعدیل سن و سایر عوامل خطر معمول و مقایسه با گروه فاقد دیابت و سابقه CHD (دیابت-/ بیماری قلبی-)، نسبت خطر (HR) برای گروه "دیابت+/ بیماری قلبی-" معادل (۱/۱۵-۲/۶۰؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۱/۷۳ و برای گروه "دیابت-/ بیماری قلبی+" معادل (۳/۱۰-۱/۴۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۲/۱۲ در مردان و این ارقام در زنان به ترتیب (۶۹۷-۲/۷۴) ۴/۳۷ و (۳/۱۷-۸/۲۰) ۵/۱۰ بود. پس از تعدیل سن و جنس و سایر عوامل خطر گروه "دیابت-/ بیماری قلبی+" در مقایسه با "دیابت+/ بیماری قلبی-" دارای HR برابر (۰/۸۷-۱/۶۱، P=۰/۲۸) ۱/۱۹ بود و در مقایسه دو گروه به تفکیک دیابت تحت درمان و دیابت تازه تشخیص داده شده این اعداد به ترتیب (۰/۶۲-۱/۳۵، P=۰/۶۵) ۰/۹۱ و (۰/۹۸-۲/۰۳، P=۰/۰۷) ۱/۴۱ محاسبه گردید.

نتیجه‌گیری: خطر بروز CHD در دیابتی‌ها معادل خطر بروز CHD در افراد با سابقه قلبی CHD می‌باشد و این موضوع تاکید جدی بر لزوم اقدامات سریع و جدی در پیشگیری از حوادث قلبی عروقی در بیماران دیابتی را به همراه دارد.

واژگان کلیدی: دیابت، بیماری عروق کرونری قلب، نسبت خطر، مطالعه همگروهی

۱- مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* **نشانی:** تهران، بزرگراه چمران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۲۲۴۳۲۵۰۰ - ۰۲۱، نمابر: ۲۲۴۱۶۲۶۴ - ۰۲۱، پست الکترونیک: fzhadaegh@endocrine.ac.ir

مقدمه

مهمترین علت مرگ و میر در بیماران دیابتی، بیماری‌های قلبی عروقی^۱ (CVD) هستند [۱] و مطالعات نشان داده‌اند که دیابت خطر CVD را ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌دهد [۲و۱]. همچنین مطالعات همگروهی در اروپا و آمریکا نشان داده است که میزان بروز بیماری‌های عروق کرونر قلب^۲ (CHD) در بیماران دیابتی با بیماران دارای سابقه CHD یکسان است [۳-۱]. از این رو انجمن دیابت آمریکا^۳ (ADA) و انجمن ملی سلامت این کشور^۴ (NIH) توصیه نموده‌اند که هدف درمانی بیماران دیابتی در کنترل چربی و فشار خون باید مشابه با بیماران مبتلا به آنفارکتوس قلبی^۵ (MI) باشد [۴و۵]. مطالعات دیگر حاکی از آن است که عوارض قلبی در بیماران دیابتی بدون سابقه CHD کمتر از بیماران با سابقه CHD بدون دیابت می‌باشد [۸-۶]. مطالعات محدودی نیز بر خطر بیشتر CHD در بیماران فقط دیابتی تاکید دارند [۲و۳]. در هر حال مشخص نیست که آیا نتایج این مطالعات را می‌توان به سایر جمعیت‌های دنیا نسبت داد یا خیر چرا که خطر مرگ و میر در نژادهای مختلف متفاوت است [۹و۱۰].

شهر تهران به عنوان پایتخت کشور دارای شیوع بالایی از دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی بوده و دیابت در این شهر عامل خطر مهم و مستقلی برای بروز بیماری‌های قلبی-عروقی به حساب می‌آید [۱۱-۱۴]. از این رو بر آن شدیم تا خطر بروز بیماری عروق کرونر قلب را بین افراد دیابتی بدون سابقه CHD و افراد غیر دیابتی با سابقه CHD مقایسه نماییم. به علاوه ما در این مطالعه مقایسه را به تفکیک بیماران دیابتی از قبل شناخته شده (تحت درمان)^۶ و دیابتی‌های تازه تشخیص داده شده^۷ نیز به انجام رساندیم.

روش‌ها

مطالعه قند و لیپید تهران^۸ (TLGS)، مطالعه‌ای آینده‌نگر و مبتنی بر جمعیت می‌باشد که به منظور تعیین عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر در جمعیت شهرنشین تهران پایه‌گذاری شده است [۱۱]. تعداد ۱۵۰۰۵ نفر افراد ۳ ساله و بالاتر در فاز مقطعی (اسفند ماه ۱۳۷۷ تا شهریور ماه ۱۳۸۰) وارد این مطالعه شدند. شرکت کنندگان به دو گروه پیگیری و مداخله تقسیم گردیده و گروه اخیر با هدف ایجاد تغییرات مطلوب در شیوه زندگی، تحت آموزش قرار گرفتند [۱۵]. در کل ۸۰۷۱ فرد ≥ 30 سال در فاز مقطعی TLGS شرکت داشتند که از این تعداد ۵۹۸۱ نفر دارای داده‌های نوار قلب و سابقه مشخص از نظر ابتلا به بیماری عروق کرونر، برای بررسی سابقه CHD بودند. پس از حذف ۱۵۵ نفر به دلیل نقص سایر اطلاعات، تعداد ۵۸۲۶ نفر (۷۲٪ از کل) وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۵۱۹۸ نفر (۸۹٪) تا اسفند ۸۶ با میانگین ۷/۶ سال پیگیری شدند. این طرح توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه علوم غدد درون‌ریز تأیید و رضایت‌نامه کتبی از تمامی افراد شرکت کننده اخذ گردید.

افراد تحت مطالعه توسط یک پرسشگر آموزش دیده و با استفاده از یک پرسشنامه پیش آزمون شده مورد مصاحبه قرار گرفته و اطلاعات مربوط به سن، جنس، سوابق بیماری، داروهای مصرفی، عادات مربوط به مصرف سیگار و سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی-عروقی ثبت شد. نمایه توده بدنی (BMI)^۹ از طریق تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم به مجذور قد بر حسب متر محاسبه شد. فشار خون در وضعیت نشسته و پس از ۱۵ دقیقه استراحت و با استفاده از فشار سنج جیوه‌ای استاندارد شده، در دو نوبت اندازه‌گیری و میانگین آنها به عنوان فشار خون فرد در نظر گرفته شد. یک نمونه خون وریدی پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شده و تمامی آزمایش‌ها در آزمایشگاه تحقیقاتی TLGS در همان روز نمونه‌گیری انجام شدند. آزمون استاندارد تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)^{۱۰} با مصرف ۷۵ گرم گلوکز برای تمامی افرادی که فاقد

- 1- Cardiovascular Disease
- 2- Coronary Heart Disease
- 3- American Diabetes Association
- 4- National Institute of Health
- 5- Myocardial Infarction
- 6- Known Diabetes Mellitus
- 7- New Diabetes Mellitus

8- Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS)

9- Body mass index (BMI)

10- Oral glucose tolerance test (OGTT)

کرده بودند به عنوان افراد با سابقه CHD در نظر گرفته شدند.

سابقه فامیلی CVD زودرس بر اساس وجود CVD در وابستگان درجه ۱ مؤنث زیر ۶۵ سال و مذکر زیر ۵۵ سال تعریف گردید. استعمال سیگار به دو دسته مصرف و عدم مصرف سیگار در حال حاضر تقسیم‌بندی شد.

در این مطالعه افراد با توجه به اطلاعات پایه در فاز مقطعی به ۴ گروه زیر تقسیم شدند: افراد غیر دیابتی و بدون سابقه بیماری عروق کرونر (دیابت- / بیماری قلبی-)، افراد دیابتی بدون سابقه بیماری عروق کرونر (دیابت+ / بیماری قلبی-)، افراد غیر دیابتی با سابقه بیماری عروق کرونر (دیابت- / بیماری قلبی+) و افراد دیابتی با سابقه بیماری عروق کرونر (دیابت+ / بیماری قلبی+).

پیامدهای بیماری عروق کرونر قلب

جزئیات پیامدهای قلبی- عروقی در گذشته منتشر شده است [۱۸]. بیماری عروق کرونر قلب (CHD)، شامل موارد ذیل در نظر گرفته شد: انفارکتوس قطعی میوکارد تأیید شده توسط الکتروکاردیوگرام (ECG)^۶ و بیومارکرها، انفارکتوس احتمالی (یافته‌های مثبت ECG به علاوه علائم و شواهد قلبی علیرغم فقدان بیومارکرها یا یافته‌های مثبت ECG در حضور بیومارکهای بینابینی و مبهم)، آنژین صدری ناپایدار (نشانه‌های جدید قلبی یا تغییر در الگوی نشانه‌ها و یافته‌های مثبت ECG در حضور بیومارکهای طبیعی)، CHD ثابت شده بوسیله آنژیوگرافی و مرگ ناشی از بیماری کرونری قلب.

تجزیه و تحلیل آماری

مشخصات پایه برای تمامی چهار گروه مورد مطالعه در هر دو جنس به صورت میانگین (\pm خطای استاندارد) یا فراوانی گزارش گردید. برای بررسی تفاوت بین دو گروه (دیابت+ / بیماری قلبی-) و (دیابت- / بیماری قلبی+) در داده‌های طبقه‌بندی شده، از آزمون χ^2 و برای متغیرهای پیوسته از t-test استفاده شد.

دیابت شناخته شده بودند، انجام گرفت. گلوکز ناشتا (FPG)^۱، گلوکز ۲ ساعته پلازما (2hPG)^۲، کلسترول تام (TC)^۳ و تری گلیسرید (TG)^۴ با استفاده از روش کالریمتری آنزیمی اندازه‌گیری شدند. کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)^۵ بعد از رسوب دادن لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپوپروتئین B بوسیله اسید فسفوتنگستیک اندازه‌گیری گردید. تمامی آزمایش‌ها با استفاده از کیت‌های تجاری مربوطه (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) و اتوآنالیزر 2 Selectra (Vital Scientific, Spankeren, The Netherlands) انجام شدند. درصد ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی در تمامی آزمایش‌ها کمتر از ۲/۲٪ بود.

نوار قلب توسط دو کاردان آموزش دیده و طبق راهنمای استاندارد دانشگاه مینه سوتا (Minnesota) [۱۶] ثبت و توسط دو پزشک تعلیم دیده به صورت موازی بر اساس کدهای مینه سوتا [۱۶] کد گذاری گردید. برای کنترل کیفیت، ۱۰٪ نوارهای قلب توسط پزشک آزموده دیگری بازبینی و کد گذاری شد و کل داده‌ها دو بار وارد گردید.

تعریف واژگان

شرکت کنندگان در صورت گزارش دیابت و دریافت درمان دارویی، به عنوان دیابت شناخته شده (تحت درمان) تعریف شدند و دیابت تازه تشخیص داده شده نیز با $FPG \geq 126 \text{ mg/dl}$ و یا $2hPG \geq 200 \text{ mg/dl}$ مشخص گردید.

نوار قلب مثبت از نظر CHD بر اساس معیارهای وایت هال (Whitehall) تعریف گردید [۱۷] و بر این اساس، افراد بدون CHD، CHD مشکوک (کدهای مینه سوتا از ۱/۱ تا ۱/۲) و CHD محتمل (کدهای ۱/۳، ۴/۱ تا ۴/۴، ۵/۱ تا ۵/۳ و ۷/۱) مشخص گردیدند. افراد با CHD مشکوک و CHD محتمل بر اساس نوار قلب به علاوه افرادی که در شرح حال سابقه CHD با تایید پزشک را ذکر

1- Fasting plasma glucose (FPG)

2- 2 Hour plasma glucose (2hPG)

3- Total cholesterol (TC)

4- Triglycerides (TG)

5- High density lipoprotein- cholesterol (HDL-C)

6- Electrocardiogram (ECG)

به منظور اندازه‌گیری نسبت خطر (HR)^۱ بیماری عروق کرونر در گروه‌های (دیابت+/بیماری قلبی-)، (دیابت-/بیماری قلبی+) و (دیابت+/بیماری قلبی+) در مقایسه با گروه (دیابت-/بیماری قلبی-)، از آزمون خطرات متناسب کاکس^۲ استفاده شد. نسبت خطر بر اساس سن به تنهایی و نیز سن بعلاوه سایر عوامل خطر معمول (BMI, TC, TG, HDL /TG)^{۱۹}، فشار خون سیستولی، مصرف سیگار، سابقه خانوادگی CVD زودرس و حضور در گروه مداخله) تعدیل گردید. به دلیل چولگی و توزیع غیر طبیعی TG، از لگاریتم طبیعی آن استفاده شد. برای مدل خطرات متناسب کاکس، فرضیه خطرات متناسب، به دو روش گرافیکی و آزمون متغیر وابسته به زمان^۳ ارزیابی شد و در کل این فرضیه برای تمامی متغیرهای مدل کاکس برقرار بود. در تحلیل آماری از نسخه ۱۵ نرم‌افزار SPSS و نیز نسخه ۱۰ نرم‌افزار STATA استفاده شده و مقدار $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در مقایسه افرادی که مورد آنالیز نهایی قرار گرفتند با افرادی که به دلیل نقص داده‌ها از مطالعه خارج شدند، اختلافات جزئی به شرح زیر مشاهده شد: مردان وارد شده سابقه کمتری از مصرف سیگار داشتند (۲۷٪ در مقابل ۳۱/۵٪) و زنانی که وارد مطالعه شدند بطور میانگین اندکی جوان‌تر (۶۷/۹ سال در مقابل ۴۷/۸) بوده و میانگین فشار خون کمتر (۱۲۲ mmHg در مقابل ۱۲۴) و BMI بیشتر ($28/6 \text{ kg/m}^2$ در مقابل ۲۸/۱) داشتند (در تمام این موارد $P < 0/05$).

مشخصات اطلاعات پایه در ۴ گروه مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است. تعداد مردان در گروه "دیابت+/بیماری قلبی" ۲۲۱ نفر و در گروه "دیابت-/بیماری قلبی+"، ۲۲۸ نفر بود. این ارقام در زنان به ترتیب ۳۴۸ و ۲۸۵ نفر بود. گروه "دیابت+/بیماری قلبی-" در هر دو جنس دارای مقادیر بالاتری از TG/HDL-C نسبت به گروه "دیابت-/بیماری قلبی+" بود. همچنین BMI در مردان و SBP در

زنان گروه "دیابت+/بیماری قلبی-" مقادیر بالاتری در مقایسه با گروه "دیابت-/بیماری قلبی+" داشت. تفاوت در سایر متغیرهای بین این دو زیرگروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مجموع تعداد ۲۱۲ نفر (۹/۴٪) از مردان و ۱۴۶ نفر (۵٪) از زنان در طی ۷/۶ سال پیگیری دچار رخدادهای عروق کرونری قلبی شدند. در مردان، ۳۷ نفر (۱۶/۷٪) از گروه "دیابت+/بیماری قلبی-" و ۴۶ نفر (۲۰/۲٪) از گروه "دیابت-/بیماری قلبی+" رویدادهای قلبی را تجربه کردند و این مقادیر در زنان به ترتیب ۴۴ نفر (۱۲/۶٪) و ۳۹ نفر (۱۳/۷٪) بود. همانگونه که در شکل ۱ نشان داده شده است، خطر تعدیل شده سنی در هر دو جنس دارای بالاترین مقادیر در گروه "دیابت+/بیماری قلبی+" و کمترین میزان در گروه "دیابت-/بیماری قلبی-" می‌باشد. دو گروه "دیابت+/بیماری قلبی-" و "دیابت-/بیماری قلبی+" در هر دو جنس، میزان متوسطی از خطر را نشان دادند. جداول ۲ و ۳ نسبت خطر رخدادهای قلبی را در ارتباط با دیابت و سابقه قلبی بیماری‌های کرونری قلبی نشان می‌دهند. در هر دو جنس پس از تعدیل چند متغیره، هر دو گروه "دیابت+/بیماری قلبی-" و "دیابت-/بیماری قلبی+" تفاوت قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه مرجع از خود نشان دادند. در مردان، نسبت خطر برای گروه "دیابت+/بیماری قلبی-" (۲/۶۰-۱/۱۵ CI: ۹۵٪) و برای گروه "دیابت-/بیماری قلبی+" (۳/۱۰-۱/۴۵) و برای زنان در این دو گروه به ترتیب (۶/۹۷-۲/۷۴) و (۴/۳۷-۳/۱۷) بود. بیماران در گروه "دیابت+/بیماری قلبی+" در کل ریسک جمععی معادل (۵/۶۶-۲/۲۷) در مردان و (۴/۲۳-۱۲/۲۴) در ۷/۱۹ زنان را نشان دادند. سپس DM به دو گروه دیابت شناخته شده (تحت درمان) و دیابت تازه تشخیص داده شده تقسیم و آنالیزها مجدداً تکرار شدند. در مردان "دیابت تحت درمان+/بیماری قلبی-" نسبت خطر معنی‌داری نداشت (۲/۸۶-۰/۷۷) اما در زنان این رقم معنی‌دار و معادل (۳/۶۱-۱۰/۶۲) بود. در هر دو جنس، گروه "دیابت تازه+/بیماری قلبی-" افزایش خطر معنی‌داری نسبت به گروه مرجع داشتند (۲/۶۹-۱/۰۷ CI:

1- Hazard ratio (HR)

2- Cox Proportional hazard model

3- Time- dependent covariate test

"دیابت- / بیماری قلبی+" و "دیابت+ / بیماری قلبی-" تفاوتی مشاهده نشد؛ به همین ترتیب بین دو گروه "دیابت تحت درمان+ / بیماری قلبی-" و "دیابت- / بیماری قلبی+" نیز تفاوتی وجود نداشت. اما پس از تعدیل سازی با تمامی متغیرهای در نظر گرفته شده، گروه "دیابت- / بیماری قلبی+" ریسک خطر نسبتاً بالاتری نسبت به گروه "دیابت تازه+ / بیماری قلبی-" نشان داد (CI : ۰/۹۸-۲/۰۳) HR: ۱/۴۱/۹۵، اگرچه این مقدار به حد معنی داری نرسید (P=۰/۰۶۶).

HR: ۱/۷۰/۹۵ در مردان و CI: ۱/۶۷-۵/۳۶ و HR: ۲/۹۹ (در زنان). علاوه بر این، به منظور دستیابی به قدرت آماری بالاتر، دو گروه "دیابت- / بیماری قلبی+" و "دیابت+ / بیماری قلبی-" مستقیماً و در مجموع هر دو جنس با یکدیگر مقایسه شدند. این امر در حالی انجام شد که در این تحلیل آماری، برهمکنش با متغیر جنس وجود نداشت (جدول ۴). با در نظر گرفتن هر دو گروه دیابت تحت درمان و دیابت تازه تشخیص داده شده بعنوان دیابت کل، بین دو گروه

جدول ۱- خصوصیات پایه شرکت کنندگان در چهار گروه اصلی مطالعه

متغیر*	جنس	دیابت / بیماری قلبی			
		(دیابت- / بیماری قلبی-)	(دیابت+ / بیماری قلبی-)	(دیابت- / بیماری قلبی+)	(دیابت+ / بیماری قلبی+)
تعداد	مرد	۱۷۲۶	۲۲۱	۲۲۸	۹۲
	زن	۲۱۸۴	۳۴۸	۲۸۵	۱۱۴
میانگین سن (سال)	مرد	۴۶±۱۲	۵۶±۱۱	۵۶±۱۲	۶۱±۱۰
	زن	۴۴±۱۰	۵۲±۱۰	۵۳±۱۱	۵۸±۸
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	مرد	۱۱۹/۲±۱۷/۰	۱۳۲/۲±۲۰/۵	۱۳۱/۸±۲۳/۰	۱۴۲/۳±۳۰/۱
	زن	۱۱۸/۱±۱۷/۶	۱۳۴/۶±۲۲/۲	۱۲۹/۳±۲۲/۹ [§]	۱۳۹/۶±۲۲/۸
فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)	مرد	۷۸/۰±۱۰/۷	۸۱/۵±۱۱/۹	۸۰/۸±۱۲/۸	۸۳/۲±۱۴/۷
	زن	۷۸/۱±۱۰/۰	۸۳/۷±۱۱/۳	۸۲/۴±۱۲/۵	۸۳/۵±۱۱/۲
کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	مرد	۲۰۸/۰±۴۱/۱	۲۲۳/۲±۴۷/۵	۲۲۳/۰±۴۴/۹	۲۲۱/۴±۴۱/۵
	زن	۲۱۶/۶±۴۴/۶	۲۴۲/۵±۴۹/۳	۲۳۷/۲±۴۸/۶	۲۵۸/۸±۵۶/۲
لگاریتم تری گلیسرید به کلسترول با	مرد	۱/۴±۰/۶	۱/۷±۰/۶	۱/۵±۰/۶ [§]	۱/۶±۰/۶
چگالی بالا (میلی گرم بر دسی لیتر)	زن	۱/۱±۰/۶	۱/۶±۰/۶	۱/۳±۰/۶ [§]	۱/۶±۰/۶
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	مرد	۲۵/۹±۳/۸	۲۷/۹±۳/۹	۲۷/۰±۳/۷ [§]	۲۶/۹±۳/۶
	زن	۲۸/۲±۴/۶	۳۰/۱±۴/۹	۲۹/۳±۴/۷	۲۹/۷±۵/۱
سیگار (درصد)	مرد	۲۹/۰	۲۰/۴	۲۱/۱	۲۶/۱
	زن	۳/۹	۳/۲	۳/۹	۱/۸
سابقه فامیلی بیماری قلبی عروقی	مرد	۱۴/۸	۱۲/۷	۱۸/۴	۱۳/۰
زودرس (درصد)	زن	۱۷/۵	۲۵/۰	۲۲/۱	۲۱/۱
شرکت در گروه مداخله (درصد)	مرد	۳۸/۰	۴۴/۳	۳۶/۸	۳۷/۰
	زن	۳۹/۱	۳۹/۷	۳۴/۷	۴۳/۹

آنالیزها براساس آزمون آماری t برای داده‌های پیوسته و یا آزمون کای دو برای داده‌های درصدی بوده است.

*داده‌ها بر مبنای میانگین± انحراف معیار یا درصد نشان داده شده‌اند. تقسیم‌بندی بر اساس داشتن یا نداشتن دیابت قندی و بیماری عروق کرونری قلب صورت گرفته است. [§] P<۰/۰۵ تفاوت بین دو گروه (دیابت+ / بیماری قلبی-) و (دیابت- / بیماری قلبی+) بر اساس آزمون آماری t معنی دار بوده است و داده‌های بدون علامت تفاوت معنی دار ندارند.

جدول ۲- نسبت خطر رویدادهای عروق کرونری قلب در ارتباط با دیابت و سابقه بیماری عروق کرونری قلب در مردان

رخداددهای کرونری قلب تعداد (درصد)	نسبت خطر تعدیل شده سنی	* نسبت خطر تعدیل شده چند متغیره
(دیابت- / بیماری قلبی-)	مرجع	مرجع
(دیابت+ / بیماری قلبی-)	۲/۳۲(۱/۵۷-۳/۴۵)	۱/۷۳(۱/۱۵-۲/۶۰)
(دیابت- / بیماری قلبی+)	۲/۷۹(۱/۹۳-۴/۰۴)	۲/۱۲(۱/۴۵-۳/۱۰)
(دیابت+ / بیماری قلبی+)	۵/۰۷(۳/۲۹-۷/۸۱)	۳/۵۸(۲/۲۷-۵/۶۶)
(دیابت- / بیماری قلبی-)	مرجع	مرجع
(دیابت+ / بیماری قلبی-)	۱/۹۶(۱/۰۴-۳/۷۰)	۱/۴۹(۰/۷۷-۲/۸۶)
(دیابت- / بیماری قلبی+)	۲/۵۳(۱/۷۵-۳/۶۷)	۱/۸۸(۱/۲۸-۲/۷۶)
(دیابت+ / بیماری قلبی+)	۴/۱۷(۲/۲۵-۷/۷۶)	۳/۶۳(۱/۹۵-۶/۷۸)
(دیابت- / بیماری قلبی-)	مرجع	مرجع
(دیابت+ / بیماری قلبی-)	۲/۳۵(۱/۵۰-۳/۶۶)	۱/۷۰(۱/۰۷-۲/۶۹)
(دیابت- / بیماری قلبی+)	۲/۷۲(۱/۸۸-۳/۹۴)	۲/۰۸(۱/۴۲-۳/۰۵)
(دیابت+ / بیماری قلبی+)	۵/۱۸(۳/۰۹-۸/۶۷)	۳/۱۸(۱/۸۲-۵/۵۵)

*تعدیل شده براساس سن، فشارخون سیستولی، نمایه توده بدنی، کلسترول، تری گلیسرید به کلسترول با چگالی بالا، سابقه فامیلی بیماری‌های قلبی-عروقی، سیگار و مداخله. (دیابت- / بیماری قلبی+) و (دیابت- / بیماری قلبی-) شامل افراد بدون هیچگونه دیابت می‌باشند. $P > 0.05$ و تفاوت با گروه مرجع تنها در این گروه غیر معنی‌دار بوده است و داده‌های بدون علامت با $P < 0.05$ تفاوت معنی‌دار داشته‌اند. نوع مطالعه: کوهورت، روش آماری: آنالیز کاکس، حجم نمونه در گروه (دیابت+ / بیماری قلبی-) ۲۲۱ نفر، در گروه (دیابت- / بیماری قلبی+) ۲۲۸ نفر، در گروه (دیابت+ / بیماری قلبی+) ۹۲ نفر و در گروه مرجع ۱۷۲۶ نفر بوده است.

جدول ۳- نسبت خطر رویدادهای عروق کرونری قلب در ارتباط با دیابت و سابقه بیماری عروق کرونری قلب در زنان

رخداددهای کرونری قلب تعداد(درصد)	نسبت خطر تعدیل شده سنی	* نسبت خطر تعدیل شده چند متغیره
(دیابت- / بیماری قلبی-)	مرجع	مرجع
(دیابت+ / بیماری قلبی-)	۵/۶۴(۳/۵۷-۸/۸۹)	۴/۳۷(۲/۷۴-۶/۹۷)
(دیابت- / بیماری قلبی+)	۵/۸۹(۳/۶۷-۹/۴۶)	۵/۱۰(۳/۱۷-۸/۲۰)
(دیابت+ / بیماری قلبی+)	۹/۶۶(۵/۷۲-۱۶/۳۱)	۷/۱۹(۴/۲۳-۱۲/۲۴)
(دیابت- / بیماری قلبی-)	مرجع	مرجع
(دیابت+ / بیماری قلبی-)	۷/۲۰(۴/۲۲-۱۲/۲۸)	۶/۲۰(۳/۶۱-۱۰/۶۲)
(دیابت- / بیماری قلبی+)	۵/۸۲(۳/۶۲-۹/۳۷)	۵/۰۹(۳/۱۶-۸/۲۲)
(دیابت+ / بیماری قلبی+)	۱۰/۹۱(۵/۹۰-۲۰/۱۷)	۸/۰۶(۴/۳۱-۱۵/۰۸)
(دیابت- / بیماری قلبی-)	مرجع	مرجع
(دیابت+ / بیماری قلبی-)	۴/۳۰(۲/۴۴-۷/۵۷)	۲/۹۹(۱/۶۷-۵/۳۶)
(دیابت- / بیماری قلبی+)	۵/۸۵(۳/۶۳-۹/۴۴)	۵/۰۱(۳/۱۰-۸/۱۰)
(دیابت+ / بیماری قلبی+)	۸/۰۷(۴/۰۳-۱۶/۱۶)	۶/۲۸(۳/۱۱-۱۲/۶۸)

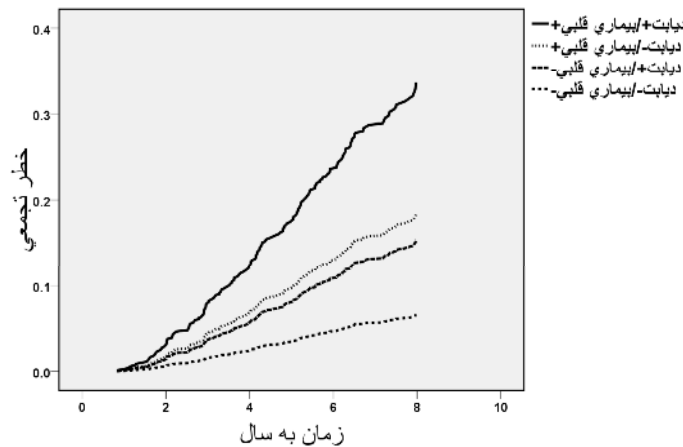
*تعدیل شده براساس سن، فشارخون سیستولی، نمایه توده بدنی، کلسترول، تری گلیسرید به کلسترول با چگالی بالا، سابقه فامیلی بیماری‌های قلبی-عروقی، سیگار و مداخله. (دیابت- / بیماری قلبی+) و (دیابت- / بیماری قلبی-) شامل افراد بدون هیچگونه دیابت می‌باشند. $P < 0.05$ و تفاوت با گروه مرجع معنی‌دار بوده است. نوع مطالعه: کوهورت، روش آماری: آنالیز کاکس، حجم نمونه در گروه (دیابت+ / بیماری قلبی-) ۳۴۸ نفر، در گروه (دیابت- / بیماری قلبی+) ۲۸۵ نفر، در گروه (دیابت+ / بیماری قلبی+) ۱۱۴ نفر و در گروه مرجع ۲۱۸۴ نفر بوده است.

جدول ۴- نسبت خطر رویدادهای عروق کرونری قلب و مقایسه دیابت و سابقه بیماری عروق کرونری قلب

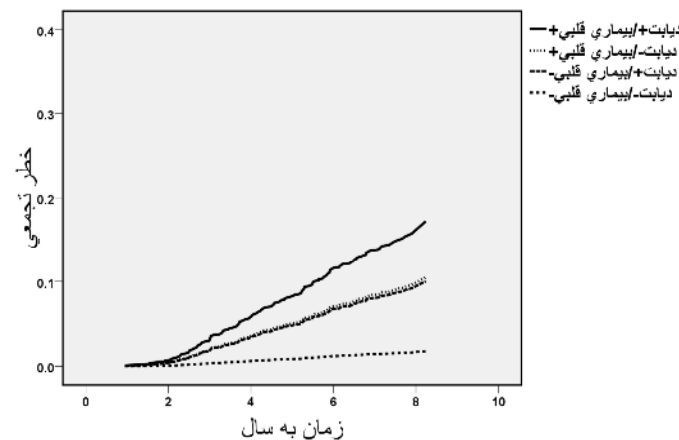
نسبت خطر تعدیل شده چندمتغیره	نسبت خطر تعدیل شده سنی و جنسی	رخداد های کرونری قلب تعداد(درصد)		
		دیابت+ / بیماری قلبی- (دیابت- / بیماری قلبی+)	دیابت+ / بیماری قلبی- (دیابت- / بیماری قلبی+)	
مرجع §۱/۱۹(۰/۸۷-۱/۶۱)	مرجع §۱/۱۱ (۰/۸۲-۱/۵۰)	۸۱ (۱۴/۲)	۸۱ (۱۴/۲)	دیابت تام
		۸۵ (۱۶/۶)	۸۵ (۱۶/۶)	
مرجع §۰/۹۱(۰/۶۲-۱/۳۵)	مرجع §۰/۹۱ (۰/۶۲-۱/۳۵)	۳۶ (۱۷/۴)	۳۶ (۱۷/۴)	دیابت تحت درمان
		۸۵ (۱۶/۶)	۸۵ (۱۶/۶)	
مرجع §۱/۴۱(۰/۹۸-۲/۰۳)	مرجع §۱/۲۶ (۰/۸۸-۱/۸۰)	۴۵ (۱۲/۴)	۴۵ (۱۲/۴)	دیابت تازه تشخیص داده شده
		۸۵ (۱۶/۶)	۸۵ (۱۶/۶)	

* تعدیل شده بر اساس سن، وزن، نمایه توده بدنی، کلسترول، تری گلیسرید به کلسترول با چگالی بالا، سابقه فامیلی بیماری های قلبی عروقی، سیگار و مداخله. (دیابت- / بیماری قلبی+) و (دیابت- / بیماری قلبی-) شامل افراد بدون هیچگونه دیابت می باشند. § $P > 0.05$ و تفاوت با گروه مرجع معنی دار نیست. نوع مطالعه: کوهورت، روش آماری: آنالیز کاکس، حجم نمونه در گروه (دیابت+ / بیماری قلبی-) ۵۶۹ نفر و در گروه (دیابت- / بیماری قلبی+) ۵۱۳ نفر بوده است.

مردان



زنان



شکل ۱- خطر جمعیتی بیماری عروق کرونری قلب به تفکیک داشتن یا نداشتن دیابت و سابقه بیماری عروق کرونری در زنان و مردان (تعدیل شده بر اساس سن)

بحث

این مطالعه در طول ۷/۶ سال پیگیری نشان داد که در افراد ایرانی، حضور دیابت نوع ۲ معادل دارا بودن سابقه بیماری عروق کرونری قلبی در افراد می باشد و این موضوع مستقل از عوامل خطر شناخته شده قلبی عروقی است (هر دو گروه افزایش خطر یکسان و حدود ۲ برابر در مردان و ۴ برابر در زنان را به همراه داشته‌اند). یافته‌های ما در راستای نتایجی است که Haffner و همکارانش نشان داده‌اند. آنها عنوان کردند که بیماران دیابتی نوع ۲ هلندی بدون هیچگونه سابقه انفارکتوس قلبی، خطری معادل بیماران غیر دیابتی با سابقه انفارکتوس قلبی دارند [۲۰]. از آنجا که آنها تنها ۶۹ بیمار (دیابت- / بیماری قلبی+) را وارد مطالعه خود نموده بودند، قدرت مطالعه برای یافتن تفاوت‌های بین دو گروه محدود بود. همچنین در مطالعه مبتنی بر جمعیتی در دانمارک، بیماران دیابتی که تحت درمان با داروهای پایین آورنده قند خون بودند، بدون در نظر گرفتن جنس و نوع دیابت، خطر حوادث قلبی عروقی قابل مقایسه‌ای با بیماران غیر دیابتی که سابقه انفارکتوس قلبی داشتند نشان دادند [۲۱]؛ اما، یافته‌های ما متناقض با یافته‌های Lee و همکاران در مطالعه ARIC [۲۲] می‌باشد. آنها نشان دادند که پس از تعدیل برای عوامل خطر پایه، بیماران غیر دیابتی که سابقه انفارکتوس قلبی داشتند، ۱/۹ برابر بیشتر از افراد دیابتی که سابقه انفارکتوس قلبی نداشتند، در خطر انفارکتوس‌های کشنده و غیر کشنده قلبی بودند. همچنین در مطالعه سلامتی پرستاران [۲۳] و مطالعه سلامتی پزشکان [۲۴] و مطالعه پیگیری سلامت افراد حرفه‌ای [۶]، مشخص شده که بیماران دیابتی نوع ۲ بدون سابقه انفارکتوس قلبی، خطر کمتری نسبت به بیماران غیر دیابتی با سابقه انفارکتوس قلبی از خود نشان داده‌اند. اشاره به این مطلب ضروری است که مطالعاتی که این دیدگاه را عنوان کرده‌اند، تفاوت‌های بزرگی در توزیع سنی، طراحی و تعاریف جمعیت مورد مطالعه دارند که این مسأله می‌تواند توجیه کننده این اختلاف بین یافته‌های ما باشد.

مطالعه قند و لیپید تهران نشان داد که دیابت، به ویژه نوع شناخته شده و تحت درمان آن، خطر بالاتری برای رخدادهای قلبی عروقی در زنان نسبت به مردان دارد [۱۴].

در مطالعه حاضر، با طبقه‌بندی دیابت به دو گروه دیابت شناخته شده (تحت درمان) و دیابت تازه تشخیص داده شده، زنان در هر دو گروه "دیابت تحت درمان+" بیماری قلبی- و "دیابت تازه+" بیماری قلبی- نسبت به گروه "دیابت- / بیماری قلبی-"، خطر بالاتری از رخدادهای کرونری قلب نشان داده‌اند (نسبت خطر تعدیل شده برای عوامل خطر برای دو گروه به ترتیب معادل ۶ و ۳ بود $P < 0.001$)؛ اما در مردان، تنها گروه "دیابت تازه+" بیماری قلبی- در مقایسه با گروه "دیابت- / بیماری قلبی- خطر معنی‌داری نشان داد (HR: ۱/۷ و CI: ۱/۰۷-۲/۶۹). فقدان ارتباط "دیابت تحت درمان+" بیماری قلبی- با بروز حوادث کرونری قلب در مردان، می‌تواند بدلیل توان آماری محدود باشد.

بنا به اظهارات Gonzalez-Clemente و همکاران، بهتر بود تا افراد (دیابت+ / بیماری قلبی-) با (دیابت- / بیماری قلبی+) مستقیماً مقایسه گردند [۲۵]. از این رو با انجام این امر، تفاوتی بین "دیابت تحت درمان+" بیماری قلبی- و "دیابت- / بیماری قلبی+" در تحلیل‌های تعدیل شده چند متغیره برای پیشگویی بروز رخدادهای کرونری قلب وجود نداشت. یافته مهم در مطالعه حاضر آن است که با در نظر گرفتن تنها افراد دیابتی تازه تشخیص داده شده، خطر بروز رخدادهای کرونری قلب در تحلیل‌های تعدیل شده بر اساس سن، جنس و عوامل خطر، برای افراد با سابقه بیماری کرونری قلب ۴۱٪ بیشتر از افراد دیابت تازه تشخیص داده شده بوده است، اگرچه این اختلاف به سطح معنی‌داری کامل نرسید (HR: ۰/۹۸-۲/۰۳ و CI: ۰/۹۵ و HR: ۱/۴۱ و $P = 0.066$). در راستای یافته‌های ما، تاثیر مشابه دیابت تحت درمان و سابقه قلبی بیماری کرونری قلب در پیشگویی بروز رخدادهای کرونری قلب در مطالعه MRFIT در مردان ۳۵ تا ۷۵ ساله نشان داده شده است (HR: ۰/۹۳ و $P = 0.054$) [۲۶]. سرانجام، با در نظر گرفتن دیابت کل (هر دو گروه دیابت تحت درمان و دیابت تازه تشخیص داده شده)، هیچ تفاوتی بین "دیابت+" بیماری قلبی- و "دیابت- / بیماری قلبی+" در پیشگویی رخدادهای قلبی مشاهده نشد. از این رو در مقایسه دیابت با سابقه بیماری عروق کرونری قلب در پیش‌بینی بروز

ورود افراد با دیابت نوع ۲ بیشتر از نوع اول بوده است. همچنین طول مدت دیابت می‌تواند یک عامل توجیه کننده برای نتایج متناقض در مطالعاتی باشد که به منظور تعیین دیابت بعنوان یک عامل خطر برابر با بیماری کرونری قلب انجام شده است، چراکه طول مدت بیشتر دیابت با افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی همراه است [۲۵]. اخیراً Dagenais و همکاران در مطالعه قلبی-عروقی کبک نشان داده‌اند که مردان با دیابت آشکار در مقایسه با مردانی که سابقه بیماری قلبی عروقی داشته‌اند، خطر کمتری برای مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در طول ۵ سال اول بعد از تشخیص دیابت دارند اما تفاوتی بین دو گروه از نظر مرگ و میر کلی و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی پس از این مدت وجود ندارد [۲۷]. سرانجام اینکه جمعیت مورد مطالعه ما از بین یک جمعیت میانسال در خاور میانه انتخاب شده و بنابراین نمی‌توان آنرا ورای یک گروه مشابه استنباط کرد. در خاتمه، مطالعه حاضر نشان داد دیابت بخودی خود و به ویژه نوع شناخته شده و تحت درمان آن تأثیری مشابه سابقه بیماری کرونری قلب در رخدادهای قلبی آینده دارد و این امر بیانگر نیاز فوری برای مراقبت‌های شدید و درمان‌هایی به منظور پیشگیری بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از شرکت کنندگان ساکن منطقه ۱۳ تهران، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم به جهت حمایت مالی این طرح (طرح شماره ۱۲۱) و نیز کمیته پیامدهای پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، به ویژه آقای دکتر قنبریان و سرکار خانم دکتر اسکندری ابراز می‌دارند.

CHD باید به این موضوع توجه کرد که آیا دیابت جدیداً تشخیص داده شده و یا تحت درمان دارویی بوده است [۲۳].

در مطالعه حاضر، مشابه با سایر مطالعات، افراد دیابتی با سابقه بیماری قلبی، دارای بدترین پیش آگهی می‌باشند که این مسأله در زنان نسبت به مردان بیشتر مشاهده شد (نسبت خطر تعدیل شده ۷/۱۹ در مقابل ۳/۵۸) [۲،۲۳،۲۵]. این امر بیانگر اهمیت پیشگیری ثانویه در بیماران دارای این شرایط خصوصاً در زنان می‌باشد.

مطالعه ما چندین نقطه قوت داشت. این مطالعه اولین مطالعه مبتنی بر جمعیت بوده که در منطقه خاورمیانه به منظور تعیین برابری دیابت و سابقه بیماری کرونری قلب در رخدادهای جدید قلبی انجام شده است. ما دیابت تازه تشخیص داده شده را بر اساس نتایج آزمون تحمل گلوکز خوراکی وارد مطالعه کردیم. همچنین برای تعیین سابقه بیماری کرونری قلب علاوه بر شرح حال تغییرات ایسکمیک در الکتروکاردیوگرام نیز در نظر گرفته شد، در صورتی که در بسیاری از مطالعات در این زمینه، تشخیص بیماری کرونری قلب و دیابت بر پایه اطلاعاتی است که از بیمار گرفته شده که این امر می‌تواند منجر به طبقه‌بندی نادرست افراد در گروه‌های مختلف گردد. همچنین در این مطالعه تعدیل برای عوامل خطر عمده بیماری‌های قلبی عروقی بر اساس مدل‌های آماری انجام شده است. این مطالعه دارای چندین نقطه ضعف مهم نیز می‌باشد که باید در نظر گرفته شود. اولاً، ما دیابت تازه تشخیص داده شده را بر اساس تنها یک نوبت آزمون تحمل گلوکز خوراکی تشخیص داده‌ایم اما این امر ممکن است منجر به رقیق شدن رابطه بین رخدادهای قلبی عروقی و دیابت تازه تشخیص داده شده گردد که نهایتاً به تخمین کمتر خطر در این گروه منتهی می‌شود. نکته دوم این که ما اطلاعاتی در مورد نوع و طول مدت دیابت نداشتیم، اگرچه با در نظر گرفتن سن بالاتر از ۳۰ سال جهت ورود به مطالعه، احتمال

مأخذ

- Howard BV, Best LG, Galloway JM, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006; 29:391-7.
- Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective

- population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28:2901-7.
3. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005; 28:1588-93.
 4. Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension* 2004; 43:1-3.
 5. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1:S4-42.
 6. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:954-60.
 7. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:1438-43.
 8. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324:939-42.
 9. Becker A, Bos G, de Vegt F, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003; 24:1406-13.
 10. 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.
 11. Azizi F, Emami H, Majid M. Tehran lipid and glucose study: Rational and design. *CVD prevention* 2000; 3:242-7.
 12. Hadaegh F, Bozorgmanesh MR, Ghasemi A, Harati H, Saadat N, Azizi F. High prevalence of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance in the Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *BMC Public Health* 2008; 8:176.
 13. Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, Azizi F. Prevalence of coronary heart disease among Tehran adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *East Mediterr Health J* 2009; 15:157-66.
 14. Hadaegh F, Khalili D, Fahimfar N, Tohidi M, Eskandari F, Azizi F. Glucose intolerance and risk of cardiovascular disease in Iranian men and women: results of the 7.6-year follow-up of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *J Endocrinol Invest* 2009; 32(9): 724-30
 15. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009; 10:5.
 16. Prineas Rj cR, Blackburn H. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: Standards and procedures for measurement and classification. In. Boston: Wright-PSG; 1982.
 17. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults. *Am Heart J* 2000; 139:371-7.
 18. Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, Azizi F. Association of total cholesterol versus other serum lipid parameters with the short-term prediction of cardiovascular outcomes: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:571-7.
 19. Hadaegh F, Khalili D, Ghasemi A, Tohidi M, Sheikholeslami F, Azizi F. Triglyceride/HDL-cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19:401-8.
 20. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-34.
 21. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117:1945-54.
 22. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:855-60.
 23. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161:1717-23.
 24. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161:242-7.
 25. Gonzalez-Clemente JM, Palma S, Arroyo J, et al. Is diabetes mellitus a coronary heart disease equivalent? Results of a meta-analysis of prospective studies. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:1167-76.
 26. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003; 26:848-54.
 27. Dagenais GR, St-Pierre A, Gilbert P, et al. Comparison of prognosis for men with type 2 diabetes mellitus and men with cardiovascular disease. *Cmaj* 2009; 180:40-7.