

## Μεταβολικό σύνδρομο και ελαστικές ιδιότητες της αορτής σε μη διαβητικά άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2

**ΣΚΟΠΟΣ** Η ελάττωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής χαρακτηρίζει τα πρώιμα στάδια της διαδικασίας της αθηροσκλήρυνσης και συνοδεύεται από δυσμενή πρόγνωση. Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου είναι συχνή και συνδυάζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης του μεταβολικού συνδρόμου με την ελαστικότητα του τοιχώματος της αορτής, όπως αυτή μετράται με υπερηχογραφική μέθοδο σε μη διαβητικά άτομα και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στη βιβλιογραφία δεν αναφέρονται παρόμοια δεδομένα. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Μελετήθηκαν 135 μη διαβητικά και 210 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου έγινε με βάση τα κριτήρια NCEP-ATP III. Η αορτική διατασιμότητα μετρήθηκε με τη χρήση της υπερηχοτομογραφίας υψηλής ευκρίνειας. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα (64,8% έναντι 25,9%,  $P < 0,001$ ). Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι στην ομάδα των ατόμων χωρίς διαβήτη, αυτοί με μεταβολικό σύνδρομο είχαν περισσότερο δύσκαμπτη αορτή σε σχέση με τα άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο ( $P = 0,002$ ). Στην ίδια ομάδα των μη διαβητικών ατόμων μετά από διόρθωση ως προς άλλους παράγοντες, η ηλικία ( $P < 0,001$ ), η αρτηριακή πίεση ( $P = 0,002$ ) και η ύπαρξη μικροθευκωματονιουρίας ( $P = 0,08$ ) σχετίζονταν αρνητικά και ανεξάρτητα με την αορτική διατασιμότητα. Στην ομάδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αορτική διατασιμότητα μεταξύ των εχόντων και μη εχόντων μεταβολικό σύνδρομο. Στην ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης, η διάρκεια του σακχαρώδους διαβήτη ( $P < 0,001$ ), η διαφορική πίεση ( $P = 0,008$ ) και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ( $P = 0,001$ ) σχετίζονταν αρνητικά και ανεξάρτητα με την αορτική διατασιμότητα. Εκτός των ανωτέρω, που περιγράφονται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, επιβεβαιώθηκαν παλαιότερες δημοσιευμένες παρατηρήσεις ότι η αορτική διατασιμότητα είναι μικρότερη στα διαβητικά άτομα τύπου 2. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η ύπαρξη ή όχι του μεταβολικού συνδρόμου δεν επηρεάζει τις ελαστικές ιδιότητες της αορτής στις μελετηθείσες ομάδες. Από τις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, μόνο η αυξημένη αρτηριακή πίεση σχετίζεται με τη δύσκαμπση της αορτής τόσο στους μάρτυρες όσο και στα διαβητικά άτομα. Η νεφρική δυσλειτουργία σχετίζεται επίσης με μείωση της αορτικής διατασιμότητας. Συνεπώς, θεραπευτικές παρεμβάσεις που έχουν ως στόχο την αντιμετώπιση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και την πρόληψη της νεφρικής βλάβης αναμένεται ότι θα μειώσουν την απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής τόσο στους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όσο και στο γενικό πληθυσμό.

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) ορίζεται ως η συνύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η αντίσταση στην ιν-

σουλίνη, η δυσλιπιδαιμία, η κεντρική παχυσαρκία, οι υψηλές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και οι χαμηλές συγκεντρώσεις της χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας

Α. Παπαζαφειροπούλου,<sup>1</sup>  
Ν. Τεντολούρης,<sup>1</sup>  
Σ. Λιάτης,<sup>1</sup>  
Ι. Μωυσάκης,<sup>2</sup>  
Δ. Περρέα,<sup>1</sup>  
Ρ.Φ. Σολιδάτος,<sup>1</sup>  
Ν. Κατσιλάμπρος<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα  
<sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

Aortic distensibility in nondiabetic and type 2 diabetic subjects with and without metabolic syndrome

*Abstract at the end of the article*

Λέξεις ευρετηρίου

Αορτική διατασιμότητα  
Μεταβολικό σύνδρομο  
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

*Έπαινος Επάθλου  
«Σωτήρης Παπασταμάτης»*

σε λιποπρωτεΐνες (HDL-C) στο πλάσμα.<sup>1</sup> Η παρουσία του ΜΣ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας καθώς και εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2).<sup>2</sup> Σύμφωνα με μια πρόσφατη δημοσίευση, το ΜΣ σχετίζεται με αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (intima-media thickness, IMT), που αποτελεί ως γνωστόν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>3</sup>

Η δυσκαμψία των αρτηριών έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς επηρεάζει άμεσα το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας. Η αορτή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε ό,τι αφορά στη λειτουργία των αρτηριών. Επιπλέον, η σκλήρυνση της αορτής επιβαρύνει την καρδιακή λειτουργία, καθώς σχετίζεται με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και με μείωση της αιματικής ροής στις στεφανιαίες αρτηρίες.<sup>5</sup> Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η αρτηριακή δυσκαμψία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια καθώς και σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση.<sup>4</sup> Η δυσκαμψία της αορτής μπορεί να μετρηθεί με τον υπολογισμό της αορτικής διατασιμότητας (ΑΔ), που αποτελεί μια μέθοδο απλή, μη επεμβατική και με καλή επαναληψιμότητα.

Οι ασθενείς με ΣΔΤ2 παρουσιάζουν συχνά μακροαγγειακές επιπλοκές καθώς και αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι η ΑΔ είναι μειωμένη σε άτομα με ΣΔΤ2 σε σύγκριση με μάρτυρες ανάλογου φύλου και ηλικίας.<sup>6</sup> Η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής αποτελεί δείκτη γενικευμένης σκλήρυνσης των αρτηριών. Η πιθανή, ωστόσο, συσχέτιση μεταξύ της ΑΔ και του ΜΣ δεν έχει μελετηθεί.

Σκοπός, συνεπώς, της παρούσας συγχρονικής μελέτης ήταν ο έλεγχος της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ ΑΔ και ΜΣ σε άτομα με και χωρίς ΣΔΤ2.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 210 άτομα με ΣΔΤ2, που προσήλθαν διαδοχικά στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας, καθώς και 135 μη διαβητικά άτομα. Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη έγινε με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, ADA).<sup>7</sup> Ως μάρτυρες επιλέχθηκαν άτομα από το προσωπικό του Νοσοκομείου καθώς και άτομα που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία για ελάσσονα προβλήματα, εφόσον δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό ΣΔΤ2, καθώς η ύπαρξη ιστορικού διαβήτη συσχετίζεται με μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής.<sup>8</sup>

Όλοι υποβλήθηκαν σε πλήρη αντικειμενική εξέταση το πρωί της μελέτης και από όλους ελήφθη λεπτομερές ιστορικό για

την ύπαρξη νοσημάτων και χρήσης φαρμάκων. Οι μετέχοντες στη μελέτη ταξινομήθηκαν με βάση τις καπνισματικές τους συνήθειες σε καπνιστές, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές. Μετρήθηκε το ύψος, το βάρος, η περίμετρος της μέσης και των ισχίων. Με βάση τις ανωτέρω μετρήσεις, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI σε kg/m<sup>2</sup>) και ο λόγος της περιμέτρου της μέσης προς αυτή των ισχίων (waist-to-hip ratio, WHR).

Από τους εξεταζόμενους ελήφθησαν δείγματα αίματος το πρωί, μετά από ολονύκτια νηστεία διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών. Προσδιορίστηκαν το σάκχαρο, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>), η κρεατινίνη και τα λιπίδια. Με βάση το σάκχαρο αίματος νηστείας επιβεβαιώθηκε η μη ύπαρξη διαβήτη στους μάρτυρες (κριτήρια ADA).<sup>7</sup> Οι ασθενείς έλαβαν την αντιδιαβητική τους αγωγή στο τέλος της εξέτασης.

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε τρεις διαδοχικές φορές με μεσοδιάστημα ενός min στην καθιστή θέση, με τη χρήση περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους. Στη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή των τελευταίων δύο μετρήσεων. Αρτηριακή υπέρταση θεωρήθηκε –βάσει των πρόσφατων καθιερωμένων οδηγιών<sup>9</sup>– η ανεύρεση συστολικής πίεσης (ΣΑΠ)  $\geq 140$  mmHg ή και διαστολικής πίεσης (ΔΑΠ)  $\geq 90$  mmHg ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Ως στεφανιαία νόσος (ΣΝ) ορίστηκε η ύπαρξη στηθάγχης, ιστορικού εμφράγματος του μυοκαρδίου, θετικής δοκιμασίας κόπωσης, ιστορικού επέμβασης επαναμιάτωσης ή στένωσης  $>50\%$  στις στεφανιαίες αρτηρίες ή και συμβατών ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε οφθαλμοσκόπηση μετά από μυδρίαση από εξειδικευμένο οφθαλμίατρο. Όλοι οι εξεταζόμενοι έδωσαν γραπτή συγκατάθεση μετά από ενδελεχή πληροφόρηση, προτού συμπεριληφθούν στη μελέτη.

## Ορισμός μεταβολικού συνδρόμου

Άτομα που πληρούσαν τρία ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια (NCEP-ATP III)<sup>7</sup> θεωρήθηκαν ότι είχαν ΜΣ: κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης  $>102$  cm στους άνδρες και  $>88$  cm στις γυναίκες), συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων πλάσματος  $\geq 150$  mg/dL, συγκεντρώσεις HDL-C πλάσματος:  $\leq 40$  mg/dL στους άνδρες και  $\leq 50$  mg/dL στις γυναίκες, υψηλές τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης:  $\geq 130$  ή και διαστολικής αρτηριακής πίεσης  $\geq 85$  mmHg ή χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων και αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας:  $\geq 100$  mg/dL ή θεραπεία για σακχαρώδη διαβήτη.

## Αναλυτικές μέθοδοι

Η γλυκόζη νηστείας, τα λιπίδια [ολική χοληστερόλη, χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες (HDL-C), τριγλυκερίδια] και η κρεατινίνη ορού μετρήθηκαν με ενζυμικές μεθόδους σε αναλυτή Technicon RA-XT (Technicon Ltd, Dublin, Ιρλανδία). Τα επίπεδα της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες (LDL-C) υπολογίστηκαν με την εξίσωση των Friedewald et al. Η HbA<sub>1c</sub> μετρήθηκε με τη χρήση υγρής χρω-

ματογραφίας (Roche Diagnostics, Mannheim, Γερμανία) (φυσιολογικές τιμές 4,0–6,0%). Για τη διαπίστωση της ύπαρξης μικρολευκωματινουρίας χρησιμοποιήθηκε η μέτρηση του λόγου λευκωματίνη προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων με νεφελομετρική μέθοδο, με τη χρήση του αναλυτή DCA 2000 (Bayer Health Care LLC, Elkhart, IN, ΗΠΑ). Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση των Cockcroft και Gault.

### Αορτική διατασιμότητα

Η ΑΔ μετρήθηκε με μη επεμβατικό τρόπο, με βάση τη σχέση των μεταβολών της διαμέτρου της αορτής προς την αρτηριακή πίεση σε κάθε καρδιακό κύκλο.<sup>10</sup> Προς το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε υπερηχοκαρδιογράφος Hewlett Packard Sonos 1000 (Hewlett Packard, ΗΠΑ), με κεφαλή 2,5 MHz. Ο εξεταζόμενος ετοποθετείτο στην αριστερή πλάγια θέση και γινόταν μέτρηση της διαμέτρου της ανιούσας αορτής 3 cm πάνω από την αορτική βαλβίδα με τη χρήση M-mode. Η συστολική διάμετρος της αορτής μετρήθηκε στο μέγιστο της συστολικής φάσης και η διαστολική διάμετρος καταγράφηκε στη διαστολή, τη χρονική στιγμή που αντιστοιχούσε στην κορυφή του επάρματος QRS σε ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Συνολικά, μετρήθηκαν δέκα καρδιακοί κύκλοι και υπολογίστηκε η μέση τιμή των ανωτέρω μεταβλητών. Επίσης, έγινε ταυτόχρονη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνια αρτηρία. Η διατασιμότητα της αορτής υπολογίστηκε με τον τύπο:<sup>10</sup>

$$\text{Αορτική διατασιμότητα} = \frac{2\Delta D}{Dd \cdot (P_s - P_d)} \cdot 10^{-6} \text{ dyn}^{-1} \text{ cm}^2$$

όπου  $\Delta D$  είναι η μεταβολή της διαμέτρου της αορτής στη φάση της συστολής και της διαστολής,  $Dd$  η διάμετρος της αορτής στη διαστολή,  $P_s$  η συστολική αρτηριακή πίεση και  $P_d$  η διαστολική αρτηριακή πίεση. Όλες οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο έμπειρο καρδιολόγο. Ο συντελεστής μεταβλητότητας της μεθόδου μέτρησης της ΑΔ σε υγιή άτομα ηλικίας 20–70 ετών ήταν της τάξης του 4,5%.

### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS statistical package (SPSS, Chicago, IL, ΗΠΑ). Όλες οι μεταβλητές εξετάστηκαν για την κανονική κατανομή των τιμών με τη χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov. Για τη σύγκριση των διαφορών των ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test, ενώ των ποιοτικών χαρακτηριστικών η δοκιμασία  $\chi^2$ . Οι παραμετρικές επίσης μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των διαφορών στις τιμές της ΑΔ μεταξύ των υποομάδων των ατόμων της μελέτης σύμφωνα με τις παραμέτρους του ΜΣ. Ο συντελεστής συσχέτισης (Pearson's correlation coefficient,  $r$ ) χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο των συσχετίσεων μεταξύ των μελετηθεισών ποσοτικών παραμέτρων. Επίσης, χρη-

σιμοποιήθηκε η απλή γραμμική εξάρτηση, για τη μελέτη της σχέσης των τιμών της ΑΔ και μιας σειράς παραμέτρων στην ομάδα των μαρτύρων και των ασθενών με διαβήτη. Στη συνέχεια, έγιναν πολυπαραγοντικές αναλύσεις με τη χρήση της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης, για την αναζήτηση ανεξάρτητων συσχετίσεων μεταξύ των τιμών της ΑΔ και των μεταβλητών που βρέθηκαν να έχουν στατιστική συσχέτιση ( $P < 0,05$ ) ή τάση για συσχέτιση ( $P < 0,10$ ) με την ΑΔ στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις. Όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές στα μοντέλα πολυπαραγοντικής ανάλυσης ελέγχθηκαν για συγγραμμικότητα. Τιμές  $P < 0,05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Μη διαβητικά άτομα

Η συχνότητα του ΜΣ στην ομάδα των μη διαβητικών ατόμων ήταν 25,9%. Τα άτομα με και χωρίς ΜΣ δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία και το φύλο. Όπως αναμενόταν, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης πλάσματος ήταν σημαντικά μεγαλύτερα, ενώ της HDL-C μικρότερα στα άτομα που είχαν ΜΣ. Επιπλέον, η περίμετρος της μέσης ήταν υψηλότερη στην παραπάνω ομάδα, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά από την ομάδα των ατόμων χωρίς ΜΣ (πίν. 1).

Τα άτομα με ΜΣ είχαν χαμηλότερες τιμές ΑΔ σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΜΣ ( $2,30 \pm 0,12$  έναντι  $2,40 \pm 0,22 \text{ dyn}^{-1} \text{ cm}^2$ ,  $P = 0,002$ ). Οι τιμές της ΑΔ δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών ( $2,38 \pm 0,18$  έναντι  $2,35 \pm 0,23 \text{ dyn}^{-1} \text{ cm}^2$ ,  $P = 0,40$ ). Οι τιμές της ΑΔ, μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία και το φύλο, παρουσίαζαν μια προοδευτική μείωση με βάση τον αριθμό των παραγόντων του ΜΣ. Άτομα με έναν ή κανέναν παράγοντα του ΜΣ είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ΑΔ σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν δύο ή περισσότερους παράγοντες του ΜΣ ( $P < 0,01$ ). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ( $P > 0,05$ ) μεταξύ των ατόμων με δύο ή περισσότερους παράγοντες του ΜΣ.

Οι συσχετίσεις της ΑΔ και μιας σειράς μεταβλητών που λαμβάνονται με τις αναλύσεις της απλής και της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

### Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

Η συχνότητα του ΜΣ ήταν 64,8% στην ομάδα των ατόμων με ΣΔΤ2. Οι ασθενείς με ή χωρίς ΜΣ δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά στο φύλο και την ηλικία (πίν. 1). Οι ασθενείς με ΣΔΤ2 και ΜΣ είχαν υψηλότερες

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων σε σχέση με την παρουσία (ΜΣ+) ή όχι (ΜΣ-) μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδους διαβήτη.

	Μάρτυρες			Σακχαρώδης διαβήτης		
	ΜΣ (-)	ΜΣ (+)	P	ΜΣ (-)	ΜΣ (+)	P
n (%)	100 (74,1)	35 (25,9)	-	74 (35,2)	136 (64,8)	-
Άνδρες/γυναίκες n (%)	55 (55)/45 (45)	19 (54,3)/16 (45,7)	0,80	35 (52,7)/39 (47,3)	72 (52,9)/64 (47,1)	1,00
Ηλικία (έτη)	58,43±11,66	60,69±9,54	0,30	59,89±7,40	60,79±8,38	0,43
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,53±3,68	28,45±4,66	0,29	27,56±4,84	28,79±5,77	0,12
Περίμετρος μέσης (cm)	96,09±11,59	100,61±11,84	0,07	94,78±11,13	103,95±11,53	<0,001
WHR	0,91±0,08	0,92±0,083	0,37	0,91±0,08	0,95±0,069	<0,001
ΣΑΠ (mmHg)	129,5±17,52	131,4±16,68	0,57	128,17±22,74	142,87±18,39	<0,001
ΔΑΠ (mmHg)	75,54±9,49	77,14±9,33	0,38	74,38±12,66	81,05±11,32	<0,001
Γλυκόζη (mg/dL)	97,56±9,75	102,51±8,77	0,01	168,96±62,37	164,38±48,34	0,63
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	232,11±40,86	230,25±41,40	0,81	214,90±44,36	219,35±49,98	0,52
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	49,54±11,51	41,65±8,85	<0,001	51,73±12,92	39,87±8,64	<0,001
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	157,01±34,25	157,77±36,60	0,91	142,90±40,08	143,56±42,20	0,91
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	118,52±48,25	162,28±78,10	0,01	102,35±38,12	176,96±93,38	<0,001
GFR (mL/min)	88,58±26,01	88,05±25,71	0,92	86,13±23,36	101,47±41,72	0,01
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	-	-	-	10,28±5,93	11,53±8,78	0,31
HbA <sub>1c</sub> (%)	-	-	-	7,78±1,68	7,55±1,74	0,35
Αρτηριακή υπέρταση n (%)	25 (29,1)	19 (35,3)	0,36	25 (47,2)	69 (68,3)	0,03
ΣΝ n (%)	2 (2,6)	1 (3)	0,99	4 (8)	12 (12,9)	0,24
Αμφιβληστροειδοπάθεια n (%)	-	-	-	5 (6,8)	19 (14,5)	0,07
Μικρολευκωματινουρία n (%)	21 (28,4)	8 (24,2)	0,51	16 (32)	47 (51,1)	0,01
Αντιδιαβητική θεραπεία n (%)	-	-	-	-	-	-
Δίαιτα	-	-	-	8 (10,8)	22 (16,4)	0,49
Αντιδιαβητικά δισκία	-	-	-	54 (73)	88 (65,7)	-
Ινσουλίνη	-	-	-	12 (16,2)	24 (17,9)	-

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές±σταθερή απόκλιση ή ως αριθμός n (%). Οι τιμές P αναφέρονται στη σύγκριση των ομάδων με ή χωρίς ΜΣ με τη χρήση του Student's t-test για συνεχείς μεταβλητές ή του χ<sup>2</sup> για τις ποιοτικές μεταβλητές  
 BMI: Δείκτης μάζας σώματος, WHR: Περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, HbA<sub>1c</sub>: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

τιμές περιμέτρου μέσης, WHR, αρτηριακής πίεσης, τριγλυκεριδίων, GFR και χαμηλότερες τιμές HDL-C σε σύγκριση με τα άτομα με ΣΔΤ2 χωρίς ΜΣ. Επιπλέον, τα άτομα με ΜΣ παρουσίαζαν συχνότερα αρτηριακή υπέρταση και μικρολευκωματινουρία (πίν. 1).

Οι γυναίκες με ΣΔΤ2 είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές ΑΔ σε σύγκριση με τους άνδρες (1,74±0,36 έναντι 1,86±0,41 dyn<sup>-1</sup> cm<sup>2</sup>, P=0,02). Ωστόσο, οι τιμές της ΑΔ δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ2 με και χωρίς ΜΣ (1,80±0,54 έναντι 1,84±0,53 dyn<sup>-1</sup> cm<sup>2</sup>, P=0,55). Μετά από εξομοίωση ως προς το φύλο και την ηλικία, οι τιμές της ΑΔ δεν διέφεραν σημαντικά (P>0,05) μεταξύ των ομάδων με έναν ή περισσότερους παράγοντες του ΜΣ.

Οι συσχετίσεις της ΑΔ και μιας σειράς μεταβλητών που λαμβάνονται με τις αναλύσεις της απλής και της

πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Στην ομάδα των μαρτύρων η συχνότητα του ΜΣ ήταν 25,9%. Παρόμοιες τιμές (23–24,5%) βρέθηκαν σε πρόσφατες μελέτες στην Ευρώπη<sup>11</sup> και στις ΗΠΑ<sup>12</sup> με τη χρήση των κριτηρίων NCEP-ΑΤΡ III για τη διάγνωση του ΜΣ. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν επίσης με εκείνα πρόσφατων αναφορών, που έδειξαν ότι το ΜΣ ήταν σημαντικά πιο συχνό (64,8%) στα άτομα με ΣΔΤ2.<sup>13</sup> Υψηλότερα, ωστόσο, ποσοστά (75–78%) ΜΣ έχουν περιγραφεί σε άλλες μελέτες.<sup>14</sup>

Στην ομάδα των μαρτύρων, τα άτομα με ΜΣ είχαν πιο δύσκαμπτη αορτή σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΜΣ

**Πίνακας 2.** Παράγοντες που σχετίζονται με την αορτική διατασιμότητα στα μη διαβητικά άτομα και στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

	Μάρτυρες				Σακχαρώδης διαβήτης			
	Μονοπαραγοντική ανάλυση	P	Πολυπαραγοντική ανάλυση	P	Μονοπαραγοντική ανάλυση	P	Πολυπαραγοντική ανάλυση	P
Ηλικία (έτη)	-0,48	<0,001	-0,48	<0,001	-	-		
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	-	-			0,15	0,02		
Ύψος (m)	0,16	0,05			-	-		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,17	0,04			-	-		
Περίμετρος μέσης (cm)	-0,26	0,004			-	-		
WHR	-0,23	0,01			-	-		
ΣΑΠ (mmHg)	-0,49	<0,001	-0,21	0,02	-0,12	0,06		
ΔΑΠ (mmHg)	-0,24	0,004	-0,24	0,005	-	-		
Γλυκόζη (mg/dL)	-0,22	0,02			-0,14	0,08		
Διαφορική πίεση (mmHg)	-0,41	<0,001			-0,14	0,04	-0,20	0,01
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	-	-	-	-				
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	0,15	0,08			0,12	0,07		
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	-	-			-	-		
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	-	-			-	-		
Μη HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	-	-			-	-		
GFR (mL/min)	0,16	0,08			0,33	<0,001	0,19	0,01
Κάπνισμα (έτη)	-	-	-	-				
Λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη	-0,25	0,01	-0,15	0,06	-	-		
Μεταβολικό σύνδρομο (ναι)	-0,20	0,01			-	-		
Στεφανιαία νόσος (ναι)	-0,26	0,01			-	-		
Αρτηριακή υπέρταση (ναι)	-	-			-0,27	0,001		
Αμφιβληστροειδοπάθεια (ναι)	-	-			-	-		
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	-	-			-0,49	<0,001	-0,37	<0,001
HbA <sub>1c</sub> (%)	-	-			-	-		

β: Σταθμισμένος συντελεστής εξάρτησης, BMI: Δείκτης μάζας σώματος, WHR: Περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, HbA<sub>1c</sub>: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Το παραπάνω εύρημα είναι συμβατό με πρόσφατες δημοσιεύσεις, που δείχνουν μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών με τη χρήση της τεχνικής της ανάλυσης της ταχύτητας του κύματος σφυγμού (pulse wave velocity, PWV),<sup>15</sup> καθώς και αύξηση του IMT των καρωτίδων<sup>16</sup> σε μη διαβητικά άτομα με ΜΣ. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι μη διαβητικά άτομα με κανέναν ή ένα μόνο παράγοντα του ΜΣ είχαν περισσότερο ελαστικές αορτές σε σύγκριση με τα άτομα με δύο ή περισσότερους παράγοντες του ΜΣ.

Η ανάλυση της απλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι ένας σημαντικός αριθμός παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση μακροαγγειοπάθειας παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με την ΑΔ. Ωστόσο, μετά από διόρθωση για την επίδραση συγχυτικών παραγόντων, βρέθηκε ότι μόνο η ηλικία και η αρτηριακή πίεση σχετίζονταν αρνητικά,

ανεξάρτητα και σημαντικά με την ΑΔ. Ακόμη, παρατηρήθηκε μια τάση για συσχέτιση με το λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με αναφορές ότι η αυξημένη ηλικία και η αρτηριακή πίεση αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ΑΔ και στα δύο φύλα.<sup>17</sup> Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν επίσης με εκείνα της μελέτης Framingham, που έδειξαν ότι η δυσκαμψία της αορτής αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας.<sup>18</sup> Ένα άλλο εύρημα, που επίσης διαπιστώθηκε για πρώτη φορά, είναι αυτό της αρνητικής συσχέτισης μεταξύ της ΑΔ και της μικρολευκωματινουρίας. Είναι γνωστό ότι η μικρολευκωματινουρία αντιπροσωπεύει κατάσταση γενικευμένης αγγειακής δυσλειτουργίας και θεωρείται δείκτης αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>19</sup> Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται με αύξηση του IMT της καρωτίδας<sup>20</sup> καθώς και με τη ΣΝ.

Στην ομάδα των ατόμων με ΣΔΤ2 δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές της ΑΔ μεταξύ των ατόμων με ή χωρίς ΜΣ, ή μεταξύ των ομάδων με λιγότερους ή περισσότερους παράγοντες του ΜΣ. Επίσης, οι ασθενείς με ΣΔΤ2 είχαν -ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι ΜΣ- χαμηλότερες τιμές ΑΔ σε σύγκριση με τα μη διαβητικά άτομα. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι αυτός καθαυτός ο διαβήτης διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο, επηρεάζοντας τη δομική ακεραιότητα της αορτής και υπερκαλύπτοντας έτσι την πιθανή επίδραση άλλων παραγόντων.<sup>21</sup> Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με ΣΔΤ2 είχαν περισσότερο δύσκαμπτη αορτή σε σύγκριση με τους διαβητικούς άνδρες. Το εύρημα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, που έδειξαν ότι οι γυναίκες τόσο με διαβήτη τύπου 1 όσο και με διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν περισσότερο δύσκαμπτες αρτηρίες σε σχέση με τους άνδρες.<sup>22</sup>

Η ανάλυση της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε μια ανεξάρτητη αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ΑΔ και της διάρκειας του σακχαρώδους διαβήτη, της αρτηριακής πίεσης και του GFR. Είναι γνωστό ότι οι δομικές αλλαγές του τοιχώματος της αορτής παρατηρούνται ήδη από τα πρώιμα στάδια του ΣΔΤ2, και σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η ΑΔ είναι μειωμένη ακόμα και σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔΤ2.<sup>14</sup> Είναι γνωστό ότι η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, που προκαλείται από τη χρόνια υπεργλυκαιμία, προκαλεί δομικές και λειτουργικές αλλαγές στην αορτή. Η *in vitro* γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου και της ελαστίνης καθώς και η παρουσία των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης βρέθηκε ότι αυξάνει τη δυσκαμψία των αγγείων.<sup>21</sup> Η χρόνια έκθεση της αορτής στην επιβλαβή δράση της υπεργλυκαιμίας εξηγεί τον κυρίαρχο ρόλο της διάρκειας του σακχαρώδους διαβήτη στην απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής.<sup>8</sup>

Στους ασθενείς με ΣΔΤ2 η ΑΔ σχετιζόταν σημαντικά με τη διαφορική πίεση. Είναι γνωστό ότι η αυξημένη διαφορική πίεση αποτελεί δείκτη αυξημένης αρτηριακής δυσκαμψίας. Επιπλέον, προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι

η αυξημένη διαφορική πίεση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα μέσης και μεγάλης ηλικίας.<sup>23</sup>

Ένα ακόμα εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η ανεξάρτητη και η αντίστροφη σχέση μεταξύ της ΑΔ και του GFR σε άτομα με ΣΔΤ2. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν αύξηση του IMT της καρωτίδας σε ασθενείς με ΣΔΤ2 που είχαν χαμηλότερες τιμές GFR.<sup>24</sup> Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αύξηση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού στην αορτή, που αποτελεί δείκτη αρτηριακής δυσκαμψίας.<sup>25</sup> Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και υποκλινική νεφροπάθεια διαπιστώθηκε η ύπαρξη μιας αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ του GFR και της PWV της αορτής. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι ακόμα και μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να επηρεάσει τις ελαστικές ιδιότητες των μεγάλων αρτηριών.<sup>26</sup>

Η παρούσα μελέτη έχει τους εξής περιορισμούς: Πρώτον, ένας σημαντικός αριθμός (43%) ατόμων με ΣΔΤ2 βρισκόταν σε θεραπεία με στατίνες κατά το χρόνο της εξέτασης. Συνεπώς, είναι πιθανό να έχει υποτιμηθεί η συχνότητα της δυσλιπιδαιμίας και του ΜΣ στην ομάδα των διαβητικών ασθενών. Δεύτερον, στη μελέτη αυτή η διάμετρος της αορτής μετρήθηκε υπερηχογραφικά και όχι επεμβατικά. Προηγούμενες, ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι η διάμετρος της αορτής μπορεί να μετρηθεί με υψηλή ακρίβεια και οι λαμβανόμενες τιμές δεν διαφέρουν από εκείνες που λαμβάνονται με επεμβατικές μεθόδους.<sup>10</sup>

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η ΑΔ δεν σχετίζεται με την ύπαρξη του ΜΣ τόσο στην ομάδα των μη διαβητικών ατόμων όσο και στην ομάδα των ατόμων με ΣΔΤ2. Μεταξύ των παραγόντων του ΜΣ, η αυξημένη αρτηριακή πίεση σχετιζόταν με μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και στις δύο ομάδες. Επίσης, η νεφρική δυσλειτουργία σχετιζόταν με δυσκαμψία της αορτής. Συνεπώς, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που έχουν ως στόχο τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και την πρόληψη της νεφροπάθειας μπορούν να μειώσουν την απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής τόσο στα μη διαβητικά άτομα όσο και στα άτομα με ΣΔΤ2.

## ABSTRACT

**Aortic distensibility in nondiabetic and type 2 diabetic subjects with and without metabolic syndrome**

A. PAPAΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ,<sup>1</sup> N. TENTOLOURIS,<sup>1</sup> S. LIATIS,<sup>1</sup> I. MOYSSAKIS,<sup>2</sup> D. PERREA,<sup>1</sup> R.Ph. SOLDATOS,<sup>1</sup> N. KATSILAMBROS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1st Department of Propedeutic Medicine, "Laiko" Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, <sup>2</sup>Department of Cardiology, "Laiko" Hospital, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(2):178-185*

**OBJECTIVE** Loss of the elastic properties of the aorta occurs early in the atherosclerosis process and carries a poor prognosis. Metabolic syndrome is common and is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. This study deals with the relationship between metabolic syndrome and the elastic properties of the aorta in healthy individuals and subjects with type 2 diabetes mellitus. There are no such reports in the literature. **METHOD** A total of 135 nondiabetic and 210 individuals with type 2 diabetes mellitus were studied. Metabolic syndrome was diagnosed using the NCEP-ATP III criteria. Aortic distensibility was assessed by high-resolution ultrasonography. **RESULTS** The prevalence of metabolic syndrome was significantly more common in patients with diabetes than in healthy individuals (64.8% vs 25.9%, respectively,  $P<0.001$ ). In the control group, univariate analysis showed that subjects with metabolic syndrome had stiffer aortas ( $P=0.002$ ). After multivariate adjustment, age ( $P<0.001$ ), blood pressure ( $P<0.02$ ), and albuminuria ( $P=0.06$ ) were independently associated with aortic distensibility. In the diabetic subjects, no significant differences in aortic distensibility were found between those with and those without metabolic syndrome. After multivariate adjustment, duration of diabetes ( $P<0.001$ ), pulse pressure ( $P=0.01$ ), and glomerular filtration rate ( $P=0.01$ ) were independently associated with aortic distensibility. These findings confirm previous studies which have shown that aortic distensibility is compromised in subjects with type 2 diabetes. **CONCLUSIONS** Presence of the metabolic syndrome does not affect the elastic properties of the aorta in subjects either with or without type 2 diabetes mellitus. Of the components of the metabolic syndrome, increased blood pressure associated with aortic stiffness in both groups. Renal impairment is also related to aortic stiffness. Management of hypertension and prevention of nephropathy are expected to prevent aortic stiffening in both type 2 diabetic subjects and healthy individuals.

**Key words:** Aortic distensibility, Metabolic syndrome, Type 2 diabetes

**Βιβλιογραφία**

1. REAVEN GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37:1595-1607
2. LORENZO C, OKOLOISE M, WILLIAMS K, STERN MP, HAFFNER SM, SAN ANTONIO HEART STUDY. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: The San Antonio heart study. *Diabetes Care* 2003, 26:3153-3159
3. McNEILL AM, ROSAMOND WD, GIRMAN CJ, HEISS G, GOLDEN SH, DUNCAN BB ET AL. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004, 94:1249-1254
4. TOUTOZAS K, STEFANADIS C, TSIAMIS E, VLACHOPOULOS C, TOUSOULIS D, TSIΟΥFIS C ET AL. Aortic pressure-diameter relation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: New insights. *Diabetologia* 2000, 43:1070-1075
5. BLACHER J, GUERIN AP, PANNIER B, MARCHAIS SJ, SAFAR ME, LONDON GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999, 99:2434-2439
6. TENTOLOURIS N, LIATIS S, MOYSSAKIS I, TSAPOGAS P, PSALLAS M, DIAKOUMOPOULOU E ET AL. Aortic distensibility is reduced in subjects with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 2003, 33:1075-1083
7. ANONYMOUS. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997, 20:1183-1197
8. HOPKINS KD, LEHMANN ED, JONES RL, TURAY RC, GOSLING RG. A family history of NIDDM is associated with decreased aortic distensibility in normal healthy young adult subjects. *Diabetes Care* 1996, 19:501-503
9. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL Jr ET AL. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003, 42:1206-1252

10. STEFANADIS C, STRATOS C, BOUDOULAS H, KOUROUKLIS C, TOU-TOUZAS P. Distensibility of the ascending aorta: Comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with arterial disease. *Eur Heart J* 1990, 11:990–996
11. ATHYROS VG, GANOTAKIS ES, ELISAF M, MIKHAILIDIS DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin* 2005, 21:1157–1159
12. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Find from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Assoc* 2002, 287:356–359
13. RELIMPIO F, MARTINEZ-BROCCA MA, LEAL-CERRO A, LOSADA F, MANGAS MA, PUMAR A ET AL. Variability in the presence of the metabolic syndrome in type 2 diabetic patients attending a diabetes clinic. Influences of age and gender. *Diabetes Res Clin Pract* 2004, 65:135–142
14. BRUNO G, MERLETTI F, BIGGERI A, BARGERIO G, FERRERO S, RUNZO C ET AL. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: The Casale Monferrato study. *Diabetes Care* 2004, 27:2689–2694
15. NAKANISHI N, SUZUKI K, TATARA K. Clustered features of the metabolic syndrome and the risk for increased aortic pulse wave velocity in middle-aged Japanese men. *Angiology* 2003, 54:551–559
16. McNEILL AM, ROSAMOND WD, GIRMAN CJ, HEISS G, GOLDEN SH, DUNCAN BB ET AL. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004, 94:1249–1254
17. AVOLIO AP, CHEN SG, WANG RP, ZHANG CL, LI MF, O'ROURKE MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983, 68:50–58
18. MITCHELL GF, PARISE H, BENJAMIN EJ, LARSON MG, KEYES MJ, VITA JA ET AL. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004, 43:1239–1245
19. KOHARA K, TABARA Y, TACHIBANA R, NAKURA J, MIKI T. Microalbuminuria and arterial stiffness in a general population: The Shimanami Health Promoting Program (J-SHIP) study. *Hypertens Res* 2004, 27:471–477
20. MATSAGOURA M, ANDREADIS E, DIAMANTOPOULOS EJ, VASSILOPOULOS C, TENTOLOURIS N, KATSILAMBROS N. Carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: The significance of microalbuminuria and different risk factors for atherosclerosis. *Diabetes Care* 2003, 26:2966
21. CHAPPEY O, DOSQUET C, WAUTIER MP, WAUTIER JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997, 27:97–108
22. RYDEN AHLGREN A, LANNE T, WOLLMER P, SONESSON B, HANSEN F, SUNDKVIST G. Increased arterial stiffness in women, but not in men, with IDDM. *Diabetologia* 1995, 38:1082–1089
23. BENETOS A, SAFAR M, RUDNICH A, SMULYAN H, RICHARD JL, DUCIMETIEERE P ET AL. Pulse pressure: A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997, 30:1410–1415
24. TANIWAKI H, NISHIZAWA Y, KAWAGISHI T, ISHIMURA E, EMOTO M, OKAMURA T ET AL. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care* 1998, 21:1848–1855
25. WANG MC, TSAI WC, CHEN JY, HUANG JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005, 45:494–501
26. SMITH A, KARALLIEDDE J, De ANGELIS L, GOLDSMITH D, VIBERTI G. Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16:1069–1075

*Corresponding author:*

A. Papazafiropoulou, 1st Department of Propedeutic Medicine, "Laiko" Hospital, 17 Agiou Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr

