

Endojen Hiperinsülineminin Koroner Kollateral Dolaşım Üzerine Etkisi

Dr. Sinan DAĞDELEN, Dr. İlyas AKDEMİR, Dr. Murat AKÇAY, Dr. Mehmet ERGELEN,
Dr. Nuri ÇAĞLAR, Dr. İsmet DİNDAR, Dr. Fikret TURAN
Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Koroner kollateral (KK) gelişimi üzerine endogen hormon ve otokoidlerin etkisi çok iyi bilinmemektedir. Çalışmamız NIDDM olan ve olmayan vakalarda endogen insülin (Eİ) ve C-peptidin (Cp) KK gelişimi üzerine etkisini incelemeyi amaçlamaktadır. Bu nedenle çalışma grubu (ÇG) olarak bir koroner arterinde >%90 darlığı olup diğer koroner arterlerinde kritik koroner tutulumu olmayan (>%50 darlık) ve retrograt KK olan 75 vaka (23 diabetik olan ve 52 olmayan) ve kontrol grubu (KG) olarak bir koroner arterinde >%90 darlığı olup diğer koroner arterlerinde kritik koroner tutulumu olmayan (>%50 darlık) ve KK olmayan 17 nondiabetik vaka incelendi. Hastaların koroner anjiyografi sonrası (8 saatlik açlık) Eİ ve Cp seviyesi bakıldı. Her iki grupta yaş, cinsiyet, kan basıncı, koroner darlık derecesi benzer özellikte idi. Çalışma grubu içerisinde KK ortalaması diabetik olanlarda olmayanlara göre daha az bulundu (sırasıyla 1,35±0,65 ve 1,73±0,74; p=0,018).

İnsülin seviyesi bakımından, ÇG ve KG da anlamlı farklılık yok iken (sırasıyla 11,8±7,9 ve 12,5±7,7 Ulu; p>0,05), Cp seviyesi ÇG da daha yüksek idi (sırasıyla 4,3±2,8 ve 2,4±1,2 ng/ml; p=0,004). Çalışma grubunda diabetik olan ve olmayanlarda Eİ seviyesi bakımından anlamlı fark yok iken (sırasıyla 14,1±8,6 ve 10,8±7,5 Ulu; p>0,05), Cp seviyesi diabetik grupta daha yüksek idi (sırasıyla 5,4±3,2 ve 3,8±2,5 ng/ml; p=0,021). Diabetik olmayan ÇG ile KG karşılaştırıldığında, Eİ seviyeleri arasında anlamlı farklılık yok iken (sırasıyla 10,8±7,5 ve 12,5±7,7 Ulu; p>0,05), Cp seviyesi birinci grupta daha yüksek bulundu (sırasıyla 3,8±2,5 ve 2,4±1,2 ng/ml; p=0,014). Çalışma grubu içerisinde Eİ ve Cp ile KK arasında direkt korelasyon bulunmadı (sırasıyla r=0,08 ve r=0,11)

Sonuç: Koroner kollateral gelişimi Eİ seviyesinden çok Cp seviyesi ile ilişkili gözükmektedir. C-peptid seviyesi yüksek olanlarda KK derecesi daha yüksek bulundu. Ancak diabetik olanlarda bu ilişki ters orantılı gözükmekte ve bu durum periferik insülin direnci ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: İnsülin, C-peptid, koroner kollateral

Koroner kollateraller(KK), koroner yataktaki basınç gradiyentinin bir cevabı olarak ortaya çıkmaktadır. Kollateral dolaşım miyokard bölgeleri arasında ve

bireyler arasında farklılıklar göstermektedir (1). Genel olarak KK'lerin normal kalplerde gerçek ve potansiyel kan damarları olarak bulunduğu kabul edilmektedir (2). Daha sonra koroner arterin tıkanması veya ciddi iskemiye neden olması sonrası koroner akım gradiyenti ve iskemi, bu potansiyel alternatif damarsal yapıların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (3,4). Bu nedenle KK'leri; yeni damarlar yerine, ihtiyaç duyulana kadar görünürde olmayan nonfonksiyonel damarlar olarak tanımlamak daha doğru olacaktır (5,6).

Diğer bir bakış açısı KK dolaşımın, bir takım vazodilatör maddelerden etkilendiği ve bunlara hemodinamik cevap verdiği'dir. Hayvan deneylerinde KK'lerin; indometazin, aspirin, ergonovin, vazopressin, serotonin ve tromboksan-A₂'ye vazokonstriksiyon şeklinde, fakat nitrogliserin, arazişonik asid, asetilkolin, bradikinin, atrial natriüretik peptid, kalsitonin, prostaglandinler ve nitrik okside karşı vazodilatör cevap verdiği gösterilmiştir (7,8,9). Diabetik hastalarda koroner iskeminin kollateral cevabının daha az olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir (10,11) Diabetik KK dolaşım üzerine olumsuz etkisini, koroner iskemiye cevap olarak yeni kollateral gelişimini bozması ve sitokinlerin neden olduğu terapötik neovaskülarizasyonu inhibe etmesi ile açıklanmaktadır (11). Fakat vasküler endotel etkilendiği ve koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilen insülinin KK dolaşım üzerine etkisi henüz bilinmemektedir (12). Çalışmamızda, akut koroner sendromlarda çok önemli yeri olan KK dolaşım üzerine insülin ve proinsülin seviyelerinin etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Koroner kollateral gelişimini etkileyen faktörler ve gelişim süresi hala açıklanmayı bekleyen soru işaretleri olarak güncelliğini ve önemini korumaktadır.

MATERYEL ve METOD

Çalışma grubu (ÇG) olarak, koroner anjiyografilerinde bir koroner arterlerinde ciddi koroner darlıkları olan

Alındığı tarih: 7 Ocak, revizyon 23 Mayıs 2000
Yazışma adresi: Dr. Sinan Dağdelen, Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Kadıköy İstanbul
Tlf: (0 216) 326 6969

(≥%90) olup diğer koroner arterlerinde kritik koroner daralması olmayan (>%50 darlık) ve lezyonlu koroner arterin distalinde retrograt kollateral dolaşımı olan 75 vaka (23 diabeti olan ve 52 diabeti olmayan). Diabetik hastaların hepsi insüline bağımlı olmayan diabetik hastalardı. Çalışma grubu vakaları kendi aralarında KK derecelerine göre, Rentrop ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama esas alınarak 3 alt gruba ayrıldı; KK'i derece-1 olanlar, KK'i derece-2 olanlar ve KK'i derece-3 olanlar (13). Hastalar, Ocak 1997 ve Ocak 1999 tarihleri arasında Koşuyolu Kalp Ve Araştırma Hastanesi Koroner anjiyografi laboratuvarında koroner anjiyoplasti yapılan vakalar arasında randomize olarak seçilmiştir. Ayrıca kontrol grubu (KG) olarak, koroner anjiyografilerinde bir koroner arterlerinde ciddi koroner darlıkları (≥%90) olup diğer koroner arterlerinde kritik koroner daralması (>%50 darlık) ve KK hiç olmayan nondiabetik 17 vaka çalışmaya alınmıştır. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1, 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Anjiyografi ve koroner kollateral dolaşım; en az iki kardiyolog koroner arter darlığını ve KK dolaşımı değerlendirdi. Koroner darlık derecesi, en yakın proksimal sağlam koroner arter segmenti esas alınarak ve en az iki projeksiyonda oranlanmak sureti ile hesaplandı. Darlık bulunan damarın kollateral doluşuna, dominant -karşı koroner arterin injeksiyonu sırasında epikardiyal damarların varlığı ve yaygınlığı esas alınarak sınıflandırıldı (13). Buna göre: Derece-0, epikardiyal doluş hiç yok; Derece-1, sadece yan dallarda doluş var; Derece-2, epikardiyal segmentte parsiyel doluş var; Derece-3 epikardiyal segmentte tam doluş var, olarak değerlendirildi.

Koroner anjiyografi sonrası hastaların (8 saatlik açlığını takiben) venöz kan açlık insülin ve C-peptid seviyeleri bakıldı.

İstatiksel Analiz

Bütün parametreler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıklar eşleştirilmiş ve eşleştirilmemiş T-testi, değerlerin korelasyonunda lineer korelasyon testi ve oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. İstatiksel olarak p< 0,05 olması anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubundaki KK var olan 75 hasta, KG'da KK olmayan 17 hasta ile karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, sistolik ve diastolik kan basıncı, sorunlu bölgedeki koroner darlık derecesi ve açlık insülin düzeyi bakımından anlamlı farklılık yok iken (hepsi için p>0,05), açlık C-peptid düzeyi ÇG'da, KG'na göre hafif düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,025) Tablo-1.

Çalışma grubu içerisindeki diabeti olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, sistolik ve diastolik kan basıncı, sorunlu bölgedeki koroner dar-

Tablo 1. Çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
n	75	17	
Erkek (n)	53	11	NS
Kadın (n)	22(%29)	6(%35)	NS
Yaş (yıl)	53,8±9,3	49,8±8,7	NS
Sistolik Tansiyon (mmHg)	142±24	147±22	NS
Diastolik Tansiyon (mmHg)	83±12	84±14	NS
Darlık Yeri (n);			
RCA:	36	10	
LAD:	28	5	
CF:	11	2	
Darlık Derecesi (%)	95,0±4,3	95,1±4,3	NS
Semptom (n);			
Asemptomatik:	29	2	
Stabil angina:	22	7	
Anstabil angina:	24	8	
Kollateral Derecesi (n);			
1:	40	0	
2:	24	0	
3:	11	0	
Kollateral Ortalaması	1,61±0,73	0	
Açlık İnsülin Seviyesi (Ulu)	11,8±7,9	12,5±7,7	NS
Açlık C-peptid Seviyesi (ng/ml)	4,3±2,8	2,4±1,2	0,004

RCA: Sağ koroner arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, CF: Sirkümlüks koroner arter

lık derecesi ve açlık insülin düzeyi bakımından anlamlı farklılık yok iken (hepsi için p>0,05), açlık C-peptid düzeyi diabetik olanlarda (5,4±3,2 ng/ml) olmayanlara (3,8±2,5 ng/ml) göre daha yüksek bulundu (p=0,020). Çalışma grubunda diabeti olanlarda KK derecesi (ortalama 1,35±0,65), diabeti olmayanlara göre (ortalama 1,73±0,74) daha düşük idi (p=0,018) Tablo-2.

Çalışma grubu içerisindeki diabeti olmayan vakalar, KG ile karşılaştırıldığında; diabeti olmayan grubun yaş ortalaması, KG na göre daha yüksek idi (sırasıyla 54,9±8,6 ve 49,8±8,7 yıl, p=0,020). Her iki grupta cinsiyet, sistolik ve diastolik kan basıncı, sorunlu bölgedeki koroner darlık ve açlık insülin düzeyi arasında anlamlı farklılık yok iken (hepsi için p>0,05), açlık C-peptid düzeyi (sırasıyla 3,8±2,5 ve 2,4±1,2 ng/ml) diabeti olmayan ÇG vakalarında daha yüksek bulundu (p<0,014) [Tablo-3].

Tablo 2. Çalışma grubundaki hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. Kısaltmalar Tablo-1 de verildiği gibidir.

	Çalışma Grubu Hastaları		p
	Diabetik olanlar	Diabetik olmayan	
n	23	52	
Erkek (n)	16	37	NS
Kadın (n)	7(%30)	15(%28)	NS
Yaş (yıl)	51,5±10,4	54,9±8,6	NS
Sistolik Tansiyon (mmHg)	146±24	140±24	NS
Diastolik Tansiyon (mmHg)	84±13	83±12	NS
Darlık Yeri (n);			
RCA:	12	24	
LAD:	8	20	
CF:	3	8	
Darlık Derecesi (%)	96,1±3,5	94,5±4,5	NS
Semptom (n);			
Asemptomatik:	7	22	
Stabil angina:	6	16	
Anstabil angina:	10	14	
Kollateral Derecesi (n);			
1:	17	23	
2:	4	20	
3:	2	9	
Kollateral Ortalaması	1,35±0,65	1,73±0,74	0,018
Açlık İnsülin Seviyesi (UIu)	14,1±8,6	10,8±7,5	NS
Açlık C-peptid Seviyesi (ng/ml)	5,4±3,2	3,8±2,5	0,021

Çalışma grubu içerisinde açlık insülin ve C-peptid ile KK dolaşım derecesi arasında direkt korelasyon araştırıldığında her iki veri bakımından da anlamlı direkt bir korelasyon bulunmadı (sırasıyla $r=0,08$ ve $0,11$).

Vaka gruplarında yaş ve Cp düzeyleri arasında korelasyon araştırıldı. Çalışma grubunda yer alan diabetik olan ve olmayanlar ve KG da yaş ile Cp düzeyleri arasında her üç grupta da anlamlı korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla $r=0,11$, $-0,02$ ve $0,04$).

Çalışma grubu ve KG'na ait klinik bulgular ve koroner tutulum bilgileri Tablo 1, 2 ve 3'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, diabetik hastalarda; endotelial disfonksiyon geliştiği, sitokinlere

Tablo 3. Çalışma grubundaki (ÇG) diabetik olmayan ve Kontrol Grubu hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. Kısaltmalar Tablo-1 de verildiği gibidir.

	ÇG diabetik olmayan	Kontrol Grubu	p
n	52	17	
Erkek (n)	37	11	NS
Kadın (n)	15(%28)	6(%35)	NS
Yaş (yıl)	54,9±8,6	49,8±8,7	0,020
Sistolik Tansiyon (mmHg)	140±24	147±22	NS
Diastolik Tansiyon (mmHg)	83±12	84±14	NS
Darlık Yeri (n);			
RCA:	24	10	
LAD:	20	5	
CF:	8	2	
Darlık Derecesi (%)	94,5±4,5	95,1±4,3	NS
Semptom (n);			
Asemptomatik:	22	2	
Stabil angina:	16	7	
Anstabil angina:	14	8	
Kollateral Derecesi (n);			
1:	23	0	
2:	20	0	
3:	9	0	
Kollateral Ortalaması	1,73±0,74	0	
Açlık İnsülin Seviyesi (UIu)	10,8±7,5	12,5±7,7	NS
Açlık C-peptid Seviyesi (ng/ml)	3,8±2,5	2,4±1,2	0,014

endotelial vazodilatör cevabın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskularizasyon ve koroner kollateral gelişimi cevabının yetersiz olduğu gösterilmiştir (10,14). Dolayısıyla insülin seviyesinin çok değişken olduğu ve insülin resistansının bulunduğu diabetik hastalarda, koroner kollaterallerden bahsedilirken insülin resistansından veya hipersülinemiden söz edilmemiştir. Oysaki diabetik hastalarda, vasküler sistemdeki etkileşimde insülin resistansının etkin rol oynadığı düşünülürse, koroner kollateral gelişiminde etkili olup olmadığı daha belirgin bir şüphe olarak ortaya çıkmaktadır (11,12).

Çalışmanın duyarlılığını artırmak düşüncesiyle, çalışma grubundaki KK olan hastalar diabetik olanlar ve olmayanlar olarak ayrılmış ve kendi aralarında karşılaştırılmıştır, ayrıca KK olmayan bir kontrol grubu seçilmiş ve çalışma grubundaki diabeti olan ve olmayanlarla karşılaştırılmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarla benzer şekilde, bizde çalışmamızda

diabetik hastalarda KK gelişiminin daha az olduğunu tespit ettik ($p=0,018$) (11,14). Çalışma grubunun açlık insülin seviyesi KG ile benzer oranlarda olmasına karşılık, açlık C-peptid seviyesi ÇG da anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Çalışma grubu içerisinde diabeti olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında, açlık insülin seviyeleri benzer iken, diabeti olanlarda açlık C-peptid seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,020$). Ayrıca ÇG daki diabeti olmayanlar ile KG daki hastalar karşılaştırıldığında açlık insülin seviyeleri benzer oranlarda bulunurken, C-peptid seviyesi diabeti olmayan çalışma grubu hastalarında daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu bulgulardan hareketle, KK gelişmiş olan hastalarda (ÇG), KK olmayan (KG) hastalara göre ve KK gelişmiş olan hastalar içerisinde ise diabeti olanların olmayanlara göre açlık C-peptid seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Böylece bütün gruplarda, yarılanma ömrü C-peptide göre çok kısa olan insülin seviyesinin aynı oranlarda oluşu ve buna rağmen yarılanma ömrü yaklaşık 6 ay gibi uzun olan C-peptid seviyesinin farklılık göstermesi dikkat çekicidir. Bu bulgular C-peptid ile KK dolaşım arasında ilişki olduğu düşüncesini kuvvetlendirmektedir. Açlık C-peptid seviyesinin diabetik olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olmasına karşılık, diabetik hastalarda KK dolaşımın daha az olması başlangıçta tezat gibi gözükse bile, diabetik hastalarda periferik insülin direncinin varlığı ihtimali, bu hastalarda KK dolaşımının neden daha az olduğunu bize açıklayabilir. Bunun yanısıra ÇG içerisindeki diabetik olmayan ve KK olan hastaların, C-peptid seviyelerinin, KG daki hastalara göre daha yüksek olması ise C-peptid seviyesinin KK üzerine etkisi olduğunu destekler nitelikte bir bulgu olarak gözükmektedir. Çalışmamızda KK dolaşım derecesi ile insülin ve C-peptid seviyeleri arasında direkt bir korelasyon bulunamamıştır.

Çalışma grubunda diabeti olmayan grup ile KG arasında yaş bakımından istatistiksel farklılık olduğundan, vakaların Cp düzeyleri ile yaş arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Ancak yapılan incelemede her üç grupta da yaş ve Cp arasında anlamlı korelasyonun olmadığı görülmüştür.

İnsülin ve C-peptid

İnsülin pankreasın B hücrelerinden preproinsülin olarak sentezlenmekte ve daha sonra proinsüline dö-

nüştürülmektedir. Daha sonra B hücre granüllerinde insülin ve C-peptid olarak ayırıldıktan sonra salgılanmaktadır. İnsülin kandaki çok kısa süren yarılanma ömrünün ardından (4-8 dakika) dolaşımdan uzaklaşmakta ve hedef dokuya bağlanmaktadır. Bu nedenle açlık insülin seviyesinin ölçümü pankreas-tan salgılanan insülin düzeyini bize kesin olarak veremeyebilir, fakat dolaşımda çok daha uzun süre kalabilen (yaklaşık 6 ay) ve insülinle eşit miktarda salgılanan C-peptid seviyesi bu konuda daha doğru bilgi verebilir (15).

Diabetik hastalarda KK dolaşımın önemli derecede etkilenmesi, bu grup hastalara klinik yaklaşım ve uygulamalar bakımından gerek klinisyen gerekse hastalığın gidişatı bakımından konunun önemini artırmaktadır. Ancak söz konusu etkileşimin etiopatogenezi içerisinde endogen insülinin ve proinsülinin yeri henüz tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, çalışmamız konuya dikkat çekmek bakımından önemli olabilir. Çünkü özellikle diabetik olmayan hastalarda endogen insülinin ve C-peptidin yeri ve mekanizması konusunda bilgimiz oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda vaka sayımızın az olması ve vakalarda periferik insülin direncinin ölçülemediği olması konunun etiopatogenezi gizleyen en önemli limitasyonlarımızdır. Ayrıca çalışma vakalarımızda endogen insülinin ve proinsülinin seviyeleri ile vasküler endotel disfonksiyonu karşılaştırılmamıştır.

Sonuç

Çalışmamızda, KK olan ve olmayan hastalardaki açlık insülin seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmamasına karşılık, KK olanlardaki C-peptid seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diabeti olan ve olmayan hastalarda açlık insülin seviyeleri benzer olmasına rağmen, C-peptid seviyesi diabetiklerde daha yüksek tespit edildi. Ayrıca diabeti olmayan ve KK olan hastalardaki C-peptid seviyesi, KK dolaşımı olmayan ve diabeti olmayan hastalardan daha yüksek tespit edildi. Diabetik olan ve olmayan vakalarda KK gelişimini açıklayacak uzun süreli takip gerektiren ve diğer endokrin ve otokoid ajanların koroner neovaskülarizasyondaki yerini açıklayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sabri MN, Di Sciascio G, Cowley JM, et al: Coronary collateral recruitment; Functional significance and relation to rate of vessel closure. *Am Heart J* 1991; 121:876-80
2. Aleyda A, VMS Mathur, Hall JR, et al: Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985; 55:58-60
3. Cosby RS, Giddings JA, See JR: Coronary collateral circulation. *Chest* 1974; 66:277-301
4. Cohen MV: The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J* 1978; 95:396-404
5. Levin DC: Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* 1974; 50:831-7
6. Levin DC, Kauff M, Beltax HA: Coronary collateral circulation. *Am Roentgenol Rad Nucl Med* 1973; 119:463-73
7. Althman JD, Dulas D, Pavek T, Bache RJ: Effect of aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation* 1993; 87:583-9
8. Quebbeman BB, Dulas D, Altman J, Homans DC, Bache RJ: Effect of calcitonin gene related peptide on well developed canine coronary collateral vasculature. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21:774-80
9. Frank MW, Harris KR, Ahlin K, et al: Endothelium-derived relaxing factor(nitric oxide) has a tonik vasodilating action on coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:658
10. Hadour G, Ferrera R, Sebbag L, Forrat R, Delaye J, de Lorgeril M: Improved myocardial tolerance to ischemia in diabetic rabbit. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30:1868-75
11. Rivard A, Silver M, Chen D, et al: Rescue of diabetes related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF. *Am J Pathol* 1999; 154:355-63
12. Psyrogiannis AJ, Alexopoulos DK, Kyriazopoulou VE, Vagenakis AG: Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia in patients with coronary artery disease independent of obesity. *Angiology* 1998; 49:607-12
13. Cohen M, Rentrop P: Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986; 74:469-76
14. Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arınç H, Ergin A: Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99:2239-42
15. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC: Diabetes Mellitus. Jerrold M Olefsky (ed.). *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1992. p. 1291