The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	2型糖尿病患者の冠動脈硬化症をもたらす危険因子について-MDCTによる冠動脈石灰化指数との対比-
Author(s)	西岡, 真樹子; 佐久間, 亨; 佐野, 浩斎 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2004, 64(5), p. 288-293
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18150
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

2型糖尿病患者の冠動脈硬化症をもたらす危険因子について
—MDCTによる冠動脈石灰化指数との対比—

西岡真樹子[1),3)]　佐久間　亨[1)]　佐野　浩斎[2)]　宇都宮一典[2)]
縣　俊彦[3)]　清水　英佑[3)]　田嶋　尚子[2)]

1)東京慈恵会医科大学放射線医学講座　2)同糖尿病・代謝・内分泌内科
3)同環境保健医学講座

Clinical Usefulness of Multidetector-row CT to Evaluate Coronary Artery Calcium Score in Type 2 Diabetes

Makiko Nishioka [1),3)], Toru Sakuma[1)], Hironari Sano[2)], Kazunori Utsunomiya[2)], Toshihiko Agata[3)], Keisuke Shimizu[3)], and Naoko Tajima[2)]

Purpose: According to recent studies, multidetector-row CT (MDCT) with a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm shows a high correlation with coronary artery calcium score determined using electron-beam CT. Diabetes leads to many macrovascular complications, including coronary artery disease. The aim of this study was to evaluate risk factors for cardiac macroangiopathy in type 2 diabetes using MDCT.
Materials and Methods: An observational cross-sectional study was performed in 90 patients with diabetes mellitus. Coronary calcium data was acquired by MDCT (SOMATOM Volume Zoom, Siemens AG, Medical Solutions, Germany). Physical examinations, laboratory data, glycemic control, and control of other risk factors were analyzed.
Results: The coronary artery calcium score increased with age. Multivariant analysis revealed that the coronary calcium score was closely correlated with electrocardiogram evaluation and control of hypertension.
Conclusions: Coronary artery calcium score as determined by MDCT can be used as a screening radiological examination for cardiac macroangiopathy in diabetes patients with electrocardiogram abnormality and hypertension.

Research Code No.: *507.1*

Key words: *Coronary Arteriosclerosis, Coronary Vessels, Calcification X-Ray Computed*

Received Nov. 12, 2003; revision accepted May 14, 2004

1) Department of Radiology, Jikei University School of Medicine
2) Division of Diabetes and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine,
3) Department of Public Health and Environmental Medicine, Jikei University School of Medicine

別刷請求先
〒105-8461　東京都港区西新橋3-25-8
東京慈恵会医科大学放射線医学講座
西岡真樹子

背　景

冠状動脈硬化症は10歳代より始まるといわれており，冠状動脈内膜下に脂質が沈着し，これを核として，やがて石灰化を生じてくる．冠状動脈の石灰化は，動脈硬化病変の病理学的構成要素として，以前より重要視されている[1),2)]．画像診断において冠状動脈石灰化の検出には，透視法[3)]，デジタルサブトラクション法[4)]，超音波法[5)]，X線CT法[6)]などで行われており，それぞれに冠状動脈硬化病変との相関が報告されている．その中でBrankenhornらやDetrano Rらは冠動脈石灰化の検出の意義は冠状動脈の狭窄または閉塞枝を予測する非侵襲的な方法であり，将来起こりうる心臓発作を推定することと述べている[7)-9)]．さらに，Haft JIらやMasuda Yらは冠状動脈硬化症の進展の評価も可能であると報告している[10)-12)]．

カルシウムスコアリングはCTによる冠動脈石灰化の定量的評価方法で，従来世界的に幅広く行われている．その中でも電子ビームCT（以下EBCT）は断層画像を得るために，管球を回転させる代わりに電子ビームを回転させることで高い時間分解能を達成し，心奇形，冠動脈などの解剖学的評価，左室収縮能などの機能的評価，冠動脈石灰化定量などCTによる心臓画像診断の中心をなしてきた．冠動脈石灰化定量法はAgastonらによって確立され[13)]，その臨床的意義はさまざまな角度から疫学的にも多方面で研究が行われており，病理学，血管造影，リスク要因，その予後などとの関連性が検討され，冠状動脈硬化症の重症度や進展の指標となりうると考えられている[14),15)]．

しかしわが国の日常臨床では，この冠動脈石灰化の定量的評価法が利用される機会は少ない[16)]．これは，国内において冠動脈石灰化定量装置であるEBCTが高価であり，心臓以外の領域での汎用性に乏しいこと，さらに，日本人を対象とした石灰化の定量的評価法の検討が現在までほとんどなく，評価の基準となる数値が明らかとされていないため，日常臨床の適応が困難となっているという背景によるものと考えられる．また，従来のシングルスライスヘリカルCTでは，呼吸運動に加え，拍動を伴う心臓の画像診断においては時間分解能が低く，特に冠状動脈の評価は困難と

なっていた．

今回，当院に導入されたマルチスライスCT(以下MDCT)は，更なる空間分解能と時間分解能の向上により，等方性データの収集を可能とし，従来のヘリカルCTで問題となっていた呼吸や心拍動のアーチファクトが改善され，冠状動脈の石灰化の検出は画像的に鮮明となった．さらに，冠動脈石灰化指数の測定に関しても，高い再現性とともに従来のEBCTと同等の感度と特異度をもって可能であると述べられている[17)-19)]．また，MDCTはEBCTと異なり特殊な装置ではなく，汎用性が高く心臓以外の領域においても詳細な評価が可能で，今後広く国内に普及されることが期待できる検査機器であり，明確な評価基準の検討が急務である．

一方，糖尿病は動脈硬化性疾患にとっての大きなリスクファクターである．糖尿病の存在は冠動脈疾患の発生率ないしはそれによる死亡率を，他の危険因子とは独立して高めると考えられており，欧米では糖尿病患者の動脈硬化症が非糖尿病患者に比べると著しく高く，冠動脈疾患による死亡が3～5倍の高頻度に生ずることが証明されている[20)]．わが国においても日本動脈硬化学会の定めたガイドライン[21)]によれば，糖尿病を他の冠危険因子3つ分に相当するリスクとみなすよう勧告している．しかし，細小血管障害に起因する合併症の多い日本の糖尿病患者における冠動脈硬化の臨床疫学的評価はいまだ定まっていない．従来，冠危険因子として提唱されている高脂血症や高血圧などに加え，近年ではWangらが血中高感度CRP(high sensitive CRP: HS-CRP)が動脈硬化の存在や進展のマーカーとして有用であることを見出し[22)]，その後，多くの検討によって確認されるに至り，HS-CRPは動脈硬化の慢性炎症としての側面を示すものとして注目されている．糖尿病臨床において，冠状動脈硬化のスクリーニング法に，また非侵襲的評価法の確立は早急に解決すべき課題と言えるのである．

そこで今回はMDCTを利用し，糖尿病患者を対象に冠状動脈石灰化を生じる患者背景について検討を行った．

対象と方法

1．対象

対象は，2001年7月から2002年10月の期間に外来および入院中の2型糖尿病患者で，血糖状態が安定しているもののうち研究に参加同意した90例(男性67例，平均年齢59.6 ± 10.2歳，女性13例，平均年齢58.2 ± 11.7歳)であった．全ての症例に対し，外来来院時および入院中の患者背景，臨床データについて調査し，ほぼ同時期(1カ月以内)にMDCTによる冠動脈石灰化指数の計測を行った．全ての患者に撮影に関して説明を行い同意を得た．

2．検討項目

患者背景について，年齢，性別，身長と体重より算出した肥満度，および糖尿病推定罹病期間を調査した．臨床データについては，外来受診時または入院中に測定を行った拡張期および収縮期血圧と安静時心電図所見を調査し，さらに総コレステロール，中性脂肪，HDL-コレステロール，LDL-コレステロール，クレアチニン，HbA_1c，およびHS-CRPの値を検討した．糖尿病の治療についてはインシュリン導入の有無を，合併症の治療については血液透析，高血圧および高脂血症の加療の有無について調査を行った．

続いて，全対象症例の石灰化指数を把握するため年齢別，性別に石灰化指数の分布を調査した．さらに，石灰化指数に関与するリスクファクターを明らかにするために調査した患者背景や臨床データの17項目と石灰化指数の相関を検討し，有意差のついた項目については多変量解析も行った．

3．MDCTによる冠動脈石灰化の評価

検査装置は，SOMATOM Plus4 Volume Zoom(Siemens Medical Systems, Forchheim，ドイツ社製)を用いた．撮影は最大吸気での1回の呼吸停止下で気管分岐部より約10cm程度下方から尾側に連続で行った．Raw dataの収集はretrospective ECG-gating法にて4×2.5mmコリメーションスライス厚，gantryの回転速度0.5msec/rot，120kVp，100mAで行い，再構成はR波から前に400msecのvolume dataを用いて，3.0mmのincrement，3.0mmのスライス厚にて行った．石灰化指数の計測には自動解析装置Virtuso(Siemens社製)を用いてAgastonらの方法[13)]に従って以下のように行った．

まず，スライスごとに冠動脈の石灰化部分に関心領域を設定し，CT値が130 Hounsfield Unit以上で石灰化面積が0.51mm^2(2 pixels)以上のものを有意な石灰化とした．さらに，有意な石灰化が存在する各領域の最高CT値により130～199 = 1，200～299 = 2，300～399 = 3，400以上 = 4と重み付けをし，石灰化面積にその重み付けをした数値を乗じてその領域の石灰化指数とした．そして，各領域の石灰化指数の総和をその症例の石灰化指数とした．

4．統計学的解析

初めに行った患者背景および臨床データの17項目と石灰化指数の相関の検討には，Pearsonの単回帰分析を用いた．解析にあたり，石灰化指数と患者背景や臨床データをそれぞれ以下のように2群に分類した．石灰化指数はAgastonらの分類に従い，0～400以下と高度石灰化指数以上，すなわち401以上，年齢は60歳未満および60歳以上，性別は男性および女性，糖尿病推定罹病期間は10年未満および10年以上，肥満度(BMI)は26%未満および26%以上，収縮期血圧140mmHg未満および140mmHg以上，拡張期血圧90mmHg未満および90mmHg以上，安静時心電図については異常所見の有無，血清総コレステロール，中性脂肪，HDL-コレステロール，LDL-コレステロール，クレアチニン，HbA_1c，およびHS-CRPについては基準範囲上限値未満およびそれ以上にて分類した．

糖尿病の治療については，食事療法または血糖降下剤内服治療中とインスリン注射療法に分類した．合併症の治療

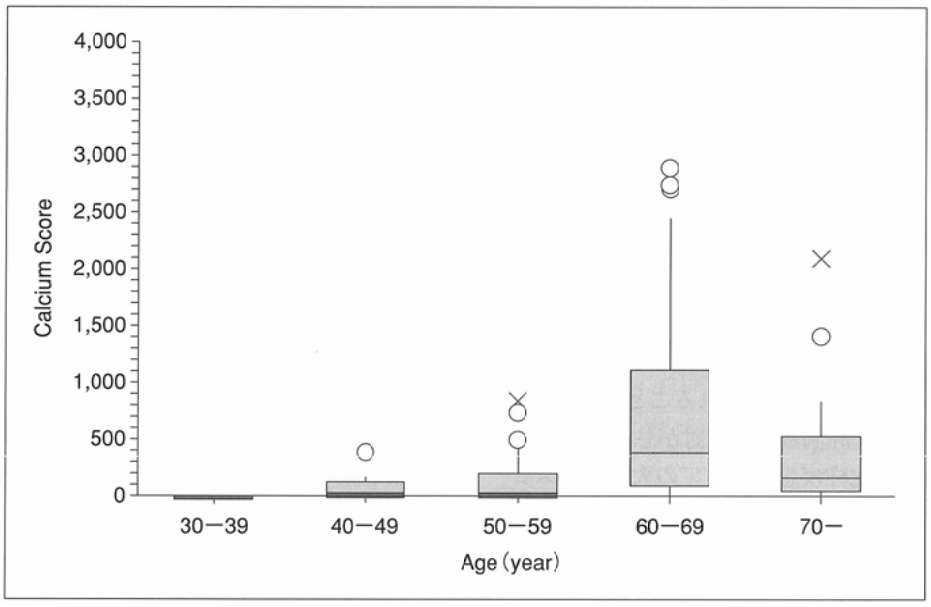

Fig. 1　Boxplot displaying calcium artery calcium score for age.

方法については，血液透析の有無，高血圧症に対して降圧薬内服治療の有無と高脂血症に対して抗高脂血症薬内服治療の有無に分類した．

その後，単回帰分析で有意差のついた項目を変数増加法によってロジスティック回帰モデルに投入していった．石灰化指数を目的変数とし，糖尿病推定罹病期間，心電図異常所見の有無，降圧薬内服治療の有無，インスリン療法の有無を説明変数とした．その際，必要なデータが欠落していた患者は分析から除外した．P値が0.05未満を統計学的に有意とみなした．検定はすべて両側検定とした．すべての統計計算は，ウインドウズ版のSAS (Ver. 8.21, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) により，パーソナルコンピューターを用いて計算した．

結　果

1．本研究の対象となった症例について，年齢別性別石灰化指数をFig. 1，Tables 1，2 に示した．加齢と共に石灰化指数が上昇する傾向にあるが，70歳以上では，60歳代と比較して低値を示した．

2．石灰化指数と患者背景や臨床データの17項目との関連を検討した結果をTable 3 に示した．石灰化指数は，糖尿病推定罹病期間，安静時心電図の異常所見の有無および降圧薬内服治療の有無と高い相関関係が認められた．また，年齢や抗高脂血薬治療の有無およびインスリン療法の有無と相関関係がある傾向が示唆された．

さらに，軽度石灰化指数と生体内の基盤に糖尿病という代謝異常が比較的慢性化していない症例との関連性を検討するため，最初の解析で400以下と401以上で2群に分けていた石灰化指数を100以下と101以上のように変更し，年齢が60歳以下，罹病期間が20年以下でかつ透析が行われていない症例と再検討を行ったところ，HS-CRPとの間にR = 0.65と高い相関関係を示した．

3．全対象症例において単回帰分析で相関のあった項目について，ロジスティック回帰分析を行った結果，安静時心電図の異常所見の有無と降圧薬内服治療の有無が有意の説明変数として採択された(Table 4)．この結果は，安静時心電図の検査を外来において行い，不整脈や房室間ブロックが指摘されている症例は冠動脈石灰化指数が高くなるリスクを下げる傾向にあることを示唆している．

考　察

1．年齢の上昇に応じて石灰化指数の上昇が認められることは数多くの文献で述べられている．しかし日本人における石灰化指数の年齢別大規模データが未だ確立されていない．そこで，Wongら[23]の冠動脈疾患の症状のない675例の年齢別石灰化指数(Table 5)と今回のわれわれの成績とを比較すると，40～60歳代の年齢層において糖尿病患者で高い値を示した．

すなわち糖尿病患者では，石灰化指数が加齢変化によるものに加えて糖尿病に起因するさまざまな病態によって影響を受けることを示唆している．1988年Reavenら[24]は，体内におけるインスリン作用の低下，すなわちインスリン抵抗性に由来する病態である高インスリン血症，耐糖尿異常，高脂血症(高TG血症，低HDL-C血症)，高血圧の集簇する疾患概念をSyndrome Xとしてまとめ，動脈硬化性疾患の発生母地とみなすことを提唱した．その後，この概念はインスリン抵抗性症候群として広く受け入れられるに至り，2型糖尿病ではインスリン抵抗性に起因する冠危険因子の重積

Table 1　Age and gender distributed coronary artery calcium score

Age group (year)	Men		Women	
	n	CACS (Mean±SD)	n	CACS (Mean±SD)
≦39	2	0.2±0.2	1	1.6±0.0
40—49	5	88.4±126.7	1	0.0±0.0
50—59	19	174.5±256.7	5	10.7±23.2
60—69	25	648.8±881.4	4	374.3±377.1
70≦	11	337.3±435.4	2	7.1±10.0
Σ	62	384.3±652.3	13	280.0±595.6

Table 2　Age-distributed coronary artery calcium score

	≦39	40—49	50—59	60—69	70≦
Total score	0.2±0.2	88.4±126.7	174.5±256.7	648.8±881.4	337.3±435.4
Median value	0.3	21.7	17.1	360.9	135.3
25th percentile	0.15	0	0	95.475	29
75th percentile	0.95	122.25	193.7	1092.85	503.8
Range	0—1.6	0—378	0—4401.9	0—3888.9	0—2073.5

Table 3　Spearman correlations between coronary artery calcium score and clinical Information

	Coefficient	P-value
Age	0.219†	0.045
Gender	−0.053	0.635
Duration	0.207‡	0.059
BMI	−0.019	0.859
ECG evaluation	0.34*	0.001
s-Blood pressure	0.15	0.554
d-Blood pressure	0.19	0.590
T-Chol	0.06	0.582
TG	0.019	0.859
HDL-Chol	−0.02	0.825
LDL-Chol	−0.007	0.951
Cr	0.09	0.135
HS-CRP	−0.002	0.987
HbA_1c	−0.070	0.529
Insulin infusion	0.2‡	0.083
Control of complication		
Hemodialysis	0.184	0.093
Antihypertensive drug therapy	0.29*	0.008
Antihyperlipemia drug therapy	0.185‡	0.092

*P≦0.01，†P<0.05，‡P<0.1

Table 4　Multivariante analysis of risk factor of patients with diabetes

Variable	Odds ratio	95% Confidence Interval	P
ECG evaluation	0.25	0.09—0.68	<0.05
Antihypertensive drug therapy	0.28	0.09—0.87	<0.05

が動脈硬化性疾患の発生に深く由来するものと考えられている[24), 25)]．本研究の結果はこれを実証するものであって，日本人を対象としたものは初めての検討であり，その意義は大きい．

さらに，糖尿病の合併症の1つである腎機能障害に伴うカルシウム代謝異常，リン代謝異常，2次性副甲状腺機能亢進症などの代謝異常はさらに動脈硬化を惹起していると考えられる．特に，透析症例における高リン血症および透析期間は重要であり，冠動脈石灰化の程度と相関する．また，Bostomら[26)]は，腎機能障害により生ずる高ホモシスチン血症が動脈硬化・血栓症の独立した危険因子と述べている．

腎障害が進行した透析患者においての冠動脈造影による検討では，腎機能正常群と比較してより高度な石灰化が認められる．Goodmanら[27)]の解析ではEBCTを用いて，30歳未満の透析患者39例中14例にすでに冠動脈の石灰化が認められていると報告している．

年齢に追従して上昇する傾向にある石灰化指数が70歳以上での中間値が60歳代より低値を示したのは，70歳以上の冠動脈疾患や腎症による透析例が除外されたことによるセレクションバイアスが加味している可能性があり，今後のさらなる検討が必要と考えられている．

2．今回われわれの検討においては，石灰化指数と従来の冠危険因子として知られている血清コレステロール値，中性脂肪，HbA_1c，血圧，および肥満度などとの間に明らかな相関が認められなかった．一方，高脂血症の治療，高血圧症の治療およびインスリン療法は石灰化指数に相関する因子であることが単回帰分析によって判明している．本研究は主に外来通院中の糖尿病症例を対象とした横断研究であり，採血時の血清脂質や血糖コントロール状態と石灰化指数との間に直接的な関連を見出しえなかったものと考えられる．しかし，これらの冠危険因子の治療歴と相関を認めたことは，長期にわたる冠危険因子の存在が冠動脈の石灰化の形成に関与していることを示唆している．今後は未治療症例を対象とした同様の研究デザインによる解析も検討事項の1つになるであろう．

今回われわれの当初の検討において，HS-CRPとの間に有意な関係を見出すことはできなかった．しかしながら，HS-CRPは免疫定量法を用いて測定する微細な動脈硬化の変化を示唆する高感度な検査である．そこで，石灰化指数を100以下と101以上のように分類し，生体内の基盤に糖尿病という代謝異常が比較的慢性化していない症例と再検討を行った結果R＝0.65と高い相関関係が認められた．すなわち，石灰化指数が400以下の石灰化を示す冠動脈疾患では，HS-CRPに反映される炎症性変化が進展憎悪に関与している

Table 5　Coronary artery calcium score with asymptomatic American by different age

Age group (year)	Men	
	n	CACS (Mean±SD)
≦39	75	23.7±86.4
40−49	240	34.9±94.8
50−59	212	115.7±274.7
60−69	120	291.9±504.3
70≦	28	928.4±1036.1
Σ	675	141.8±388.7

が，401以上の高度石灰化症例については，石灰化形成における炎症性機転の意義が異なることを示唆している．

3．多変量解析にて有意となった不整脈や房室間ブロックのような心電図異常所見の有無について，糖尿病患者ではその病態により症状がない潜在性心疾患が認められやすいと言われ，心筋シンチグラフィーや負荷心電図の有用性も併せて提唱されている．今回のわれわれの結果では，非常に簡便で安価な安静時心電図によるスクリーニングの重要性が再確認されたと考えられる．

また，高血圧所見の有無について検討したところ，高血圧治療を受けている症例において，石灰化指数が高く，高血圧が冠動脈石灰化形成に大きく関与していることを示唆している．米国のFramingham研究では，糖尿病の患者からの冠動脈疾患や心不全のリスクは非糖尿病患者の概ね5倍と報告されており[20)]，わが国の糖尿病患者の死因においても心血管系疾患が増加していることを考慮すると，高血圧を伴う糖尿病患者では，血糖と共に厳格な血圧管理が生命予後の改善に極めて重要であると考えられる．さらに合併症の1つである糖尿病腎症の進行防止のために，早期から降圧剤の投与が有効とも言われている．今回の結果は石灰化指数のリスクファクターという点からも，これを支持するものである．

結　論

本研究において，安静時心電図の異常所見や降圧剤内服治療の有無が2型糖尿病患者の冠動脈硬化のリスク因子であることが明らかとなった．このような群に対して心臓のMDCTを行い冠動脈石灰化指数を測定することにより，糖尿病患者に多い合併症の1つである冠動脈硬化を効率よく拾い上げることができると思われる．

文　献

1) Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al: Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. Circulation 92: 2157–2162, 1995
2) Mc Carthy JH, Palmer FJ: Incidence and significance of coronary artery calcification. Br Heart J 36: 499–506, 1974
3) Bartel AG, Chen JT, Peter RH, et al: The significance of coronary calcification detected by fluoroscopy. Circulation 49: 1249–1253, 1974
4) Detrano R, Markoviv D, Simpfendorfer C, et al: Digital subtraction fluoroscopy, a new method of detecting coronary calcifications with improved sensitivity for the prediction of coronary disease. Circulation 71: 725–732, 1985
5) Megnien JL, Sene V, JeaninS, et al: Coronary calcification and its relation to extra coronary atherosclerosis in asymptomatic hypercholesterolemic men. Circulation 85: 1799–1807, 1992
6) Masuda Y, Naito S, Uda T, et al: Clinical importance of coronary calcification detected by CT. Acta Cardiol 46: 51–6, 1991
7) Brankenhorn DH, Stern D: Calcification of the coronary arteries. AJR 81: 772–777, 1959
8) Detrano R, Markovic D, Simpfendoefer C, et al: Digital subtraction fluoroscopy: a new method of detecting coronary calcifications with improved sensitivity for the prediction of coronary disease. Circulation 71: 725–732, 1985
9) Margolis JR, Chen JT, Kong Y, et al: The diagnostic and prognostic coronary artery calcification. Radiology 137: 609–616, 1980
10) Haft JI, Haik BJ, Goldstein JE, et al: Development of significant coronary artery lesions in areas of minimal disease. Chest 94: 731–736, 1988
11) Masuda Y, Naito S, Uda T, et al: Clinical importance of coronary calcification detected by CT. Acta Cardiol 46: 51–56, 1991
12) Naito S, Takasu J, Aoyagi Y, et al: Progression to ischemic heart disease in subjects with coronary calcification as evaluated by computed tomography. J Cardiol 20: 249–258, 1990
13) Agaston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al: Quantification of coronary calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 15: 827–832, 1990
14) Agaston AS, Janowitz WR, Kaplan G, et al: Ultrafast computed tomography detected coronary calcium reflects the angiographic exent of coronary arterial atherosclerosis. JACC 74: 1272–1274, 1994
15) Aizawa N: Clinical significant of coronary artery calcification detected by ultrafast CT. Japanese Journal of Diagnosis Imaging 14(6): 642–654, 1994
16) 堀口　純，中西　正，田村彰久，他：CTによる冠動脈石灰化指数定量．画像診断 21：1322–1325，2001
17) Becker CR, Kleffel T, Crispin A, et al: Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. AJR 176: 1295–1298, 2001
18) Horiguchi J, Nakanishi T, Ito K: Quantification of coronary artery calcium using multidetector CT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm. AJR 177: 1429–1435, 2001
19) Kopp AF, Ohnesorge B, Becker C, et al: Reproducibility and accuracy of coronary calcium measurements with multi-detector row versus electron-beam CT. Radiology 225: 113–119, 2002
20) American Diabetes Association: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 12: 573–579, 1989
21) 動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版；日本動脈硬化学会
22) Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al: C-reactive protein in associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. Circulation 106(10): 1189–91, 2002, Sep. 3
23) Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, et al: Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: Relation to age and risk factors. Am Heart J 127: 422–430, 1994
24) Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37: 1595–1607, 1988
25) DeFronzo RA: Insulin resistance-a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 14: 173, 1991
26) Bostom AG, Lathrop L: Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes: Kidney Int 52(1): 10–20, 1997
27) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al: Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 342(20): 1478–1483, 2000