

Medial Arteriyel Kalsifikasyonunun Diyabetik Retinopati ve Nefropati ile İlişkisi

THE RELATIONSHIP OF MEDIAL ARTERIAL CALCIFICATION WITH DIABETIC RETINOTAPHY AND NEPHROPATHY

Ayşin ÖGE*, Serap DEMİR**, Osman MÜFTÜOĞLU***

* Uzm.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

** Uzm.Dr., Ankara Numune Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği,

*** Prof.Dr., Ankara Numune Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, ANKARA

Özet

Diyabetik hastalarımızda Medial Arteriyel Kalsifikasyonunun (MAK) diyabetin diğer mikroanjiyopatik komplikasyonlarıyla ilişkisini ve bu komplikasyonlar için bir belirleyici olup olmayacağını göstermeyi amaçladık. Çalışmamıza 33 Tip 1 Diabetes Mellitus hastası, 67 Tip 2 Diabetes Mellitus hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu katıldı. Hastalarımızda MAK tanısı radyolojik incelemeyle konulurken, nefropati tanısı; hipertansiyon, üre-kreatinin düzeyleri ve 24 saatlik idrar albumin atılımı (UAE) değerlerinden faydalanılarak konulmuştur. Retinopati teşhisi elektroretinopatide içeren oftalmik inceleme sonucuna göre konulmuştur. Tip 2 diyabetik hastalarımızın %58.2'inde mikroalbuminüri tesbit edilirken, bunların %20.5'inde MAK (+) bulunmuştur ve aralarında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Tüm diyabetik olgularımızın %51'inde, MAK tesbit edilen diyabetiklerin %90'ında mikroalbuminüri seviyesinde idrar albumin atılımının olduğu görülmüştür. Çalışmamızda MAK ile diyabete bağlı albuminüri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Hastalarımızın %39'unda retinopati izlenmiş, bunların da %20.5'inde MAK tesbit edilmiştir ($p<0.05$).

Sonuç olarak MAK'nun diyabetin diğer komplikasyonlarıyla çok yakın bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. MAK oluşmuş bireylerin diğer mikroanjiyopatik ve makroanjiyopatik komplikasyonlar için risk altında olduklarını ve MAK'nun bu komplikasyonlar için bir belirleyici olabileceğini bu çalışmada göstermeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus,
Medial arteriyel kalsifikasyon,
Retinopati, Nefropati

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:320-325

Summary

The purpose of this study is to evaluate the relationship of medial arterial calcification (MAC) in diabetic patients with microangiopathic complications of diabetes mellitus. The study population included 33 Type 1 Diabetes Mellitus patients, 67 Type 2 Diabetes Mellitus patients and 50 healthy controls. MAC was diagnosed radiologically and diagnosis of nephropathy was made according to the presence of hypertension, blood urea nitrogen and creatinine levels and 24-hour urine albumin excretion (UAE) level. Retinopathy was diagnosed after an ophthalmological examination including electroretinography.

Of the Type 2 Diabetes Mellitus patients, 58.2% had microalbuminuria and of these, 20.5% had MAC with significant difference ($p<0.05$). In overall, the rate for microalbuminuria was 51% among diabetic patients and 90% of the patients with MAC had microalbuminuria also. The correlation between MAC and diabetic microalbuminuria was statistically significant ($p<0.05$). The overall retinopathy was 39% and of the patients with retinopathy, 20.5% had MAC ($p<0.05$). As a result, MAC had closed relation with the other complications of diabetes and we conclude that MAC is should be in mind as an indicator for microangiopathic and macroangiopathic complications of diabetes mellitus.

Key Words: Diabetes mellitus,
Medial arterial calcification,
Retinopathy, nephropathy

T Klin J Med Sci 1999, 19:320-325

Geliş Tarihi: 19.02.1999

Yazışma Adresi: Dr.Ayşin ÖGE
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
09100 AYDIN

Diabetes Mellitus kronik seyirli ve komplikasyonlarıyla önem kazanan bir hastalıktır (1,2). Bu komplikasyonlar diyabetin neden olduğu mikroanjiyopati, makroanjiyopati ve nöropatiye bağlıdır. Ekstremitelerin arteriyel dolaşım bozuk-

lukları, diyabetiklerde non-diyabetiklere göre 5 kez daha fazla görülmektedir (1,3). Medial arteriyel kalsifikasyonu da (MAK) diyabetin spesifik komplikasyonlarından olup (3-8), diyabetin diğer mikroanjiyopatik (9-11,12) ve makroanjiyopatik komplikasyonlarıyla ilişkisi gösterilmiştir (13-16). Özellikle MAK'nun kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler mortalite için belirleyici bir marker olduğu kabul edilmiştir (17). Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların habercisi olan mikroalbuminürinin özellikle Tip 2 diyabetik vakalarda mortalite habercisi olduğunu bilmekteyiz (18-20). Bu da MAK'un mikrovasküler komplikasyonlar için bir belirleyici olmasının önemini bir kat daha arttırmaktadır. MAK özellikle komplikasyonlu diyabetiklerde komplikasyonu olmayanlara göre çok daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (21). Hatta komplikasyonu bulunmayan diyabetik hastalardaki oranı non-diyabetiklerle eşittir. Bu da bize MAK'nun diyabetin diğer komplikasyonlarıyla ilişkili olduğunu ve komplikasyonlar için bir belirleyici olabileceğini göstermektedir.

Diyabetin kronik komplikasyonlarından retinopati ve nefropati ile ilişkisini gösteren pek çok yayın mevcuttur (9-12). Kalsifikasyonun hem mikroalbuminüri ile hem de proliferatif retinopatiyle korelasyonu gösterilmiştir (10,22).

Bizim çalışmamızda da MAK'un diyabetik retinopati ve mikroalbuminüri ile olan ilişkisi ve bu komplikasyonlar için bir belirleyici olup olamayacağı incelenmiştir.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmamıza Ankara Numune Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniğine başvuran 67'si Tip 2 Diabetes Mellitus, 33'ü Tip 1 Diabetes Mellitus hastası olmak üzere 100 diyabetik ve 50 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Tip 1 diyabetli hastalarımızın yaş ortalaması 27.24±9.04, kadın/erkek oranı 12/21, hastalık süreleri 3.5±3.9 yıl, HbA_{1c} değerleri 10.09±2.06% olup, Tip 2 diyabetli hastalarımızın yaş ortalaması 52.44±8.48, kadın/erkek oranı 46/21, hastalık süresi 7.65±5.68, HbA_{1c} değeri 9.03±2.4 olarak tesbit edilmiştir. Kontrol grubumuz da hasta grubumuzun yaş ortalamasına uyumlu olarak seçilmiştir.

Tip 1 Diabetes Mellitus ve Tip 2 Diabetes Mellitus ayrımı; Tip 1 diyabetikler için ilk teşhiste

düşük C peptit düzeyi, hastalığın başlama yaşı ve klinik prezentasyon, tedaviye insülinle başlanıp devam edilmiş olması esasına dayanılarak konulmuştur. Tip 2 diyabetik hastalarımızın tanısı ise Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere dayanılarak konulmuştur (23,24). Ayrıca MAK gelişimine neden olabilen kronik böbrek hastalığı ve metabolik kemik hastalığı olan olgular çalışmadan çıkarılmıştır.

MAK tesbitinde; Antero-posterior ve lateral ayak grafileri ile antero-posterior diz grafileri çekilmiştir. Kalsifikasyon derecesi ise Pyörala ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda belirledikleri kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir (25).

Tüm diyabetik hastalarımızın periferik nabız incelemeleri manuel olarak yapılmış ve tüm nabızlar açık olarak tesbit edilmiştir. Aynı zamanda hastalarımız sistemik arteriyel hipertansiyon ve sigara açısından da sorgulanmıştır.

Retinopati teşhisi, göz uzmanlarınca elektroretinografiyi de içeren oftalmik inceleme sonucuna göre konulmuştur.

Nefropati; hipertansiyon, üre- kreatinin düzeyleri ve 24 saatlik idrarda albumin atılımı (UAE) bakılarak değerlendirilmiştir. Normal sınırları 30-300 mg/gün olan parametrelerin kullanımında; 30mg/gün altındaki değerler normoalbuminüri, üzeri ise mikroalbuminüri olarak sınıflandırılmıştır. Mikroalbuminüri immunopresipitasyon yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Ayrıca tüm diyabetik hastalarımıza MAK'ın etiyojisinde polinöropatinin önemi açısından nörolojik inceleme yapılmış ve nöroloji uzmanlarının uygun gördüğü olgularımıza hastaların da onayı alınarak elektromiyografik (EMG) inceleme yapılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde; Fisher'in kesin ki kare testi, Pearson ki kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bulgular

Diyabetin mikroanjiyopatiye bağlı komplikasyonlarından olan retinopati ve nefropati hastalarımızda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Hastalarımızda nefropati tanısı için idrar albumin atılımından (UAE) faydalanılmış ve hastalarımızın verilerinin

Tablo 1. Diyabetiklerde MAK ile Mikroalbuminüri Arasındaki Bağlantı

	Normoalbuminüri*		Mikroalbuminüri**		TOPLAM	
	no	% ^a	no	% ^a	no	% ^a
MAK (-)	48	98	42	82,4	90	90
MAK (+)	1	10	9	90	10	10
TOPLAM	49	49 ^b	51	51 ^b	100	100 ^b

(Pearson testi, p= 0.00931)

Normoalbuminüri * : (0-30mg/gün)

Mikroalbuminüri **: (30-300mg/gün)

^a Sütun yüzdesi^b Satır yüzdesi**Tablo 2.** Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında MAK ile Mikroalbuminüri Arasındaki İlişki

Tip 2 Diabetes Mellitus	MAK(-)		MAK(+)		TOPLAM	
	no	% ^a	no	% ^a	no	% ^a
Normoalbuminüri*	27	96,4	1	3,6	28	41,8
Mikroalbuminüri**	31	79,5	8	20,5	39	58,2
TOPLAM	58	86,6 ^b	9	13,4 ^b	67	100 ^b

Pearson testi p=0.04525

Normoalbuminüri * : 0-30 mg/gün

Mikroalbuminüri **: 30-300 mg/gün

^a Sütun yüzdesi^b Satır yüzdesi**Tablo 3.** Tüm Diyabetik Hastalarda MAK ve Retinopati İlişkisi

	MAK (-)		MAK (+)		TOPLAM	
	n	%*	n	%*	n	%*
Retinopati (-)	59	96,7	2	3,3	61	61
Retinopati (+)	31	79,5	8	20,5	39	39
TOPLAM	90	90**	10	10**	100	100

Fisher'ın Kesin Ki Kare Testi, p=0.0125

* Sütun yüzdesi

**Satır yüzdesi

ortalaması 25.17±38.91 mg/gün bulunmuştur. MAK ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki istatistiksel incelemeye alınmış ve aralarındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (Pearson testi p<0.05) (Tablo 1).

Ayrıca Tip 2 diyabetik vakalarımızda MAK ve mikroalbuminüri arasındaki bağlantı incelenmiş ve sonuç olarak Tip 2 diyabetik hastalarda MAK oranının istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (Pearson testi p<0.05) (Tablo 2).

Hastalarımız MAK açısından incelenirken, retinopati açısından da değerlendirilmiş ve tüm diyabetik olgularımızın %39'unda retinopati tesbit edilmiştir. Bu retinopati bulunan hastalarımızın da %20.5'inde MAK gösterilmiştir. Bu verilerin istatistiksel incelemesinde de MAK ve retinopati ilişkisi anlamlı bulunmuştur (Fisher'in Kesin Ki Kare testi p<0.05) (Tablo 3).

Tip 1 diyabetik hastalarımızın %18.6'sında (6/33), Tip 2 diyabetik hastalarımızın %49.3'ünde

(33/67) retinopati gösterilmiştir. Retinopati yönünden diyabetin tipleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise; Tip 2 diyabetik olgularda çok daha belirgin olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaştığı gözlenmiştir (Pearson testi $p<0.005$).

Tip 1 diyabetli hastalarımızın diyabet süreleri 3.5 ± 3.9 yıl, Tip 2 diyabetli hastalarımızın diyabet süresi 7.65 ± 5.68 yıl olarak tesbit edilmiştir. Görüldüğü gibi Tip 2 diyabetik olgularımızın hastalık süresi Tip 1 diyabetik vakalarımıza göre oldukça uzundur. Diyabetin süresiyle ilişkili olan komplikasyonları ve MAK oranını (Tip 1 diyabetik ve MAK (+): 1 vaka, Tip 2 diyabetik ve MAK (+): 9 vaka) Tip 2 diyabetiklerimizde daha fazla bulmamızın nedenini de bu durum açıklamaktadır.

Tüm diyabetik hastalarımıza MAK etiolojisinde büyük bir önemi olan polinöropatinin varlığını göstermek için nörolojik inceleme ve elektromiyografik çalışma yapılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarında; Tüm diyabetik olgularımızın %57'sinde diyabetik polinöropati tesbit edilmiştir. MAK pozitif olan diyabetik hastalarımızın tümünde miks tip polinöropati bulunmuş ve istatistiksel incelemesinde de anlamlılık bulunmuştur (Pearson testi, $p<0.005$).

Tartışma

Diyabetiklerde non-diyabetiklere oranla çok belirgin olan medial arteriyel kalsifikasyonu (8,11,13,14,16,26-30), Ferrier tarafından diyabetiklerin karakteristik arteriyel lezyonu olarak tanımlanmıştır (8). MAK'nu özellikle komplikasyonlu diyabetiklerde komplikasyonu olmayanlara göre çok daha sıklıkla karşımıza çıkan bir lezyondur (21). MAK'nun diyabetin diğer kronik komplikasyonlarıyla ilişkisi ve onlar için belirleyiciliği birçok çalışmada da gösterilmiştir (9-11,22). Özellikle kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler mortalite için haberci bir lezyon olduğunu gösteren çalışmalar yanında (11,14,15,17,31-33) diyabetiklerde amputasyon riski açısından da belirleyici olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (13,29,30,33). Mikrovasküler komplikasyonlardan albuminürinin varlığının makrovasküler olaylar ve bunların yol açtığı makrovasküler morbitide ve mortalite artışının habercisi olarak kabul edildiği bilinmekte-

dir (18-20). MAK'nun hem proteinüri hem de retinopati ile korelasyonunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (10,34).

Bizim çalışmamızda da, diyabetik olguların %39'unda retinopati, %51'inde mikroalbuminüri tesbit edilmiştir. MAK (+) hastalarımızın %90'unda mikroalbuminüri ve %80'inde retinopati bulunmuştur. Böylece hastalarımızın MAK ile diyabetik retinopati ve mikroalbuminüriyle ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir. Tip 2 diyabetli hastalarımızın ayrıca incelenmesinde de retinopatili hastalarımızın %24.2'sinin MAK (+) olgu olduğu görülmüştür. Diyabet süreleri daha uzun olan Tip 2 diyabetik hastalarında retinopati oranı Tip 1 diyabetik hastalara göre daha anlamlı bulunmuştur. Bu da diyabetin süresinin retinopati ve MAK oluşumu yönünden olumsuz bir faktör olduğunu göstermektedir. Ayrıca hastalarımız diyabetin bir diğer önemli komplikasyonu olan diyabetik periferik nöropati açısından da incelenmiş ve MAK ile polinöropati ile arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur. Bu konu ile ilgili deneyimlerimiz bir başka çalışmamızda daha detaylı ele alınmıştır.

Everhart ve arkadaşları da belirgin proteinüri ve retinopatinin başlangıcından önce MAK'nun oluşmasının metabolik ve vasküler dejenerasyonun erken bir görünümü olarak kabul etmişlerdir (11). Birçok arterin mediasının beslenmek için vasa vasorumlara bağımlı olduğunu ve bu damarların da mikroanjiyopatiyle etkilenmiş olmalarından dolayı mikrovasküler komplikasyonların oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Buna dayanarak MAK'nun diyabetik mikroalbuminüri ve retinopatiyle birlikteliğini de bu şekilde açıklamışlardır.

Sonuç olarak çalışmamızda MAK'nun diyabetin mikrovasküler komplikasyonlar için bir belirleyici olabileceğini belirledik. Mikrovasküler komplikasyonların da diyabetin makrovasküler olaylara bağlı mortalite artışının habercisi olması da MAK'un önemini bir kat daha arttırmaktadır (17-19). MAK'nun bir diyabetik hastada belirlenmesi bu hastanın mortalite ve morbitide açısından önemli bir risk altında olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda risk altındaki diyabetik hastalarımızı non-invaziv ve etkili bir yöntemle belirlemeyi amaçladık. MAK bu komplikasyonlar için bir belirleyici

niteliğine sahip ve saptanması oldukça kolay diyabete özgü bir lezyondur. Özellikle diyabet süresi ilerlemiş hastalarımızın rutin kontrollerinde MAK'ın taramasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Hanefeld. A Pratical Guide to the Therapy of Type II Diabetes. Pathophysiology, Metabolic Syndrome, Differential Therapy, Late Complications 1995.
- Harris M. NIDDM: Epidemiology and Scope of the Problem. Diabetes Spectrum 1996; 9: 26-9.
- Neubauer B. A Quantitative Study of Peripheral Arterial Calsification and Glucose Tolernans in Elderly Diabetics and Non-Diabetics. Diabetologia 1971; 7: 409-13.
- Morrison LB, Bogan IK. Calcification of the Vessels in Diabetes. JAMA 1929; 92: 1424-6.
- Janka HU, Stadl E, Mehnert H. Peripheral Vascular Disease in Diabetes Mellitus and Its Relation to Cardiovascular Risk Factors: Screening with Doppler Ultrasonic Technique. Diabetes Care 1980; 3: 207-13.
- Thordarson H, Thorgeirsson G, Helgason T. Aortic Stiffness in Insulin- Dependent Diabetics: An Echocardiographic Study. Diabetic Med 1986; 3: 449-454.
- Wahlquist ML, Lo CS, Myers KA. Fish In-take and Arterial Wall Characteristics in Healthy People and Diabetic Patients. Lancet ii 1989: 944-6.
- Ferrier TM. Radiologically Demonstrable Arterial Calcification in Diabetes Mellitus. Aust Ann Med 1964; 13: 222-8.
- Goebel FD and Füessl HS. Mönckeberg's Sclerosis after Sympathetic Denervation in Diabetic and Non-diabetic Subjects. Diabetologia 1983; 24: 347-50.
- Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial Arterial Calsification and Diabetik Neuropathy. British Medical Journal 1982; 284:928-30.
- Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA and Bennett PH. Medial Arterial Calcification and Its Association with Mortality and Complications of Diabetes. Diabetologia 1988; 31: 16-23.
- The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril Reduces the Risk of Nephropathy in IDDM Patients with Microalbuminuria. Diabetologia 1996; 39: 587-93.
- Mozes G, Keresztury G, Kadar A, Magyar J, Sipos B, Dzsiniç S, Gloviczki P. Atherosclerosis in Aamputated Legs of Patients with and without Diabetes Mellitus. Int. Angiol 1998; 17(4): 282-6.
- Simon A. Diabetic Macroangiopathy in Humans. Therapie 1997; 52(5): 423-8.
- Niederhaffer N, Lartaud-Idjouedienne I, Grummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of Mmedial Elastic Fibers and Aortic Elasticity. Hypertension 1997; 29(4): 999-1006.
- Cronin CC, O' Sullivan DJ, Mitchell TH. Medial Arterial Calcification, Calcific Aortic Stenosis and Mitral Annular Calcification in a Diabetic Patients with Severe Autonomic Neuropathy. Diabet Med 1996; 13(8): 768-70.
- Lehto S, Nishanen L, Suhonen M, Rannemaa T, Laakso M. Medial artery calcification. A Neglected Harbinger of Cardiovascular Complications in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16(8): 978-83.
- Neil A, hawkins M, Potok M, et al. A Prospective Population-based Study of Microalbuminuria as a Predictor of Mortality in NIDDM. Diabets Care 1993; 16: 996-1003.
- Stiegler H, Standl E, Schulz K, et al. Morbidity, Mortality and Albuminuria in Type 2 Diabetic Patients: a Three-year Prospective Study of a Random Cohort in General Practice. Diabetic Med 1992; 9: 646-53.
- Krolewski AS, Loffel LMB, Krolewski M, et al. Glycosylated Hemoglobin and the Risk of Microalbuminuria in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1995; 332: 1251-5.
- Young MJ, Adams JE, Anderson GE, Boulton AJM, Cavanag PR. Medial Arterial Calcification in the Feet of the Diabetics Patients and Matched Non-diabetic Control Subjects. Diabetologia 1993; 36: 615-21.
- Young RJ, Macintyre CCA, Martyn CN, Prescott RJ, Smith AF, Vibeti G, Clarke BF. Progression of Subclinical Polyneuropathy in Young Patients with Type 1 (Insulin-depandent) Diabetes: Associations with Glycemic Control and Micro Angiopathy (Microvascular Complications). Diabetologia 1986; 29: 156-61.
- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report of the WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1985 (Tech. Rep. Ser., no. 646).
- World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of WHO Study Group. Geneva, World Health Org. 1985, (Tech. Rep. Ser., no. 727).
- Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and Atherosclerosis: An Epidemiologic View. Diabetes / Metab Rev 1987; 3: 464-524.
- Reinhart K. Nierenarterienverkalkung bei einer Diabetikerin mit Mönckeberg- Sklerose. Fortschr-Geb Roentgenstr Nuklearmed 1973; 199: 363.
- Seshanarayana KN, Keats TE. Intrarenal Arterial calcification Roentgen Appearance and Significance. Radiology 1970; 95: 145.
- Christensen NJ: Diabetic Macroangiopathy: Blood Flow and Radiological Studies. Adv Metab Disord 1972 (Suppl 2):129.
- Chantelau E, Lee KM, Jungblut R. Distal Arterial Occlusive Disease in Diabetes is Related to Medial Arterial Calcification. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997; 105 (Suppl 2): 11-3.
- Chantelau E, Lee KM, Jungblut R. Association of Below-knee Atherosclerosis to Medial Arterial Calcification in Diabetes Mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1995; 29(3): 169-72.

31. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA and Bennett PH. Medial Arterial Calcification and Its Association with Mortality and Complications of Diabetes. *Diabetologia* 1988; 31: 16-23.
32. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A and Deckert T. Coronary Heart Disease in Young Type 1 (Insulin - dependent) Diabetic Patients with and without Diabetic Nephropathy: Incidence and Risk Factors. *Diabetologia* 1987; 30: 144-8.
33. Forst T, Pfütcner A, Kann P, Lobmann R, Schafer H, Beyer J. Association Between Diabetic- Autonomic -C- Fibre- Neuropathy and Medial Wall Calcification and the Significance in the Outcome of Trophic Foot Lesions. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103(2): 94-8.
34. Goebel FD and Füessl HS. Mönckeberg's Sclerosis after Sympathetic Denervation in Diabetic and Non-diabetic Subjects. *Diabetologia* 24. 1983: 347-50.