

Συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και ασυμπτωματικής χολολιθίασης. Ο ρόλος των λιπιδίων

Περίληψη

I. Ουβένης*
Ε. Βλαχογιάννης*
Κ. Βολιώτης*
Κ. Σιδηρόπουλος*
Ι. Κιριμλίδης**

Σε 40 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) χωρίς ιστορικό χολολιθίασης (ΧΟΛ), μέσης ηλικίας 66 ετών, προσδιορίσθηκε η συχνότητα ασυμπτωματικής χολολιθίασης (Α.ΧΟΛ) με ECHO-ελέγχο της χοληδόχου κύστης και αξιολογήθηκαν η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και οι τιμές λιπιδίων του ορού. Οι ασθενείς αυτοί ανάλογα με τα ECHO ευρήματα και τη συνύπαρξη ΣΝ χωρίσθηκαν σε τρεις ομάδες: A) ασθενείς με ΣΔ, ΣΝ και Α.ΧΟΛ (ομάδα A), B) ασθενείς με ΣΔ και Α.ΧΟΛ (ομάδα B) και Γ) ασθενείς με ΣΔ και ΣΝ (ομάδα Γ). Ομάδες σύγκρισης αποτέλεσαν 20 άγονες μάρτυρες (ομάδα Δ) και 22 ασθενείς με γνωστό ιστορικό χολολιθίασης (ΧΟΛ) χωρίς οι ασθενείς αυτοί να πάσχουν από ΣΔ ή ΣΝ (ομάδα E). Σε όλα τα άτομα που αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης προσδιορίσθηκαν τα επίπεδα της χοληστερόλης (CHOL), των τριγλυκεριδίων (TG), της HDL-CHOL και της LDL-CHOL και καθορίσθηκε ο δείκτης Δ (CHOL/HDL-CHOL). Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι στο 70% των αρρώστων με ΣΔ υπήρχε Α.ΧΟΛ, ενώ στο 50% ο ΣΔ συνοδευόταν από Α.ΧΟΛ και ΣΝ. Από εργαστηριακής πλευράς ελέγχου της λιπιδαιμικής εικόνας παρατηρήθηκε ότι η HDL-CHOL ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε όλες τις ομάδες με Α.ΧΟΛ ή ΧΟΛ (ομάδα A νς ομάδα Δ, $p < 0,01$, ομάδα B νς ομάδα Δ, $p < 0,01$ και ομάδα E νς ομάδα Δ, $p < 0,05$). Οι στατιστικά σημαντικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις άλλες παραμέτρους (CHOL, TG, LDL-CHOL και δείκτης Δ) μεταξύ των διαφόρων ομάδων που μελετήθηκαν δεν ήταν ειδικές για Α.ΧΟΛ ή ΧΟΛ. Συμπεραίνεται ότι η συχνότητα Α.ΧΟΛ στους ασθενείς με ΣΔ συσχετίζεται με την συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου όπως και με διαταραχή των μεταβολισμών των λιπιδίων που φαίνεται να αφορά ειδικότερα την HDL-CHOL.

Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται στενά με την στεφανιαία νόσο¹, κυρίως ως μακροπρόθεσμη επιπλοκή μακροαγγειοπάθειας και ότι συχνά διυτιαραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεΐνών παρατηρείται όχι μόνο στον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ)² και την στεφανιαία νόσο (ΣΝ)^{3,4} αλλά και στην χολολιθίαση (ΧΟΛ)⁵⁻⁷.

Η εργασία αυτή έχει για σκοπό να διερευνήσει παράγοντες που πιθανώς καθορίζουν τη συνύπαρξη ασυμπτωματικής χολο-

* Από την Α' Παθολογική
Κλινική και το

** Ακτινολογικό Εργαστήριο
του Ιπποκράτειου Γενικού
Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης

λιθίασης (Α.ΧΟΛ) σε διαβητικούς αρρώστους και κυρίως να αξιολογήσει τον ρόλο ή την συμμετοχή κάποιας διαταραχής της λιποπρωτεΐνικής εικόνας στην συνύπαρξη των δύο αυτών νόσων σε σχέση και με την ΣΝ.

Υλικό και Μέθοδος

Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν 45 τύπου II διαβητικοί άρρωστοι (16 άνδρες και 29 γυναίκες) με μέση ηλικία τα 66 χρόνια και διάρκεια ΣΔ μεγαλύτερη των 10 χρόνων, που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική μας για διάφορα παθολογικά νοσήματα, χωρίς να αναφέρεται ιστορικό χολολιθίουσης.

Οι άρρωστοι αυτοί ελέγχθηκαν για ύπαρξη Α.ΧΟΛ με υπερηχογράφημα⁸ ενώ η ύπαρξη ΣΝ βασίσθηκε στο ιστορικό, την κλινική εξέταση, τον επανάλαμβανόμενο ΗΚΓ έλεγχο και την ακτινογραφία θώρακος. Πέντε ασθενείς δεν βρέθηκε να πάσχουν από Α.ΧΟΛ ή ΣΝ και δεν περιλήφθηκαν στη μελέτη μας. Οι υπόλοιποι 40 διαβητικοί ανάλογα με τα ευρήματα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες:

Α) Την ομάδα Α την αποτέλεσαν 20 διαβητικοί (6 άνδρες και 14 γυναίκες), μέσης ηλικίας 66,4 ετών, που έπασχαν από ΣΝ και στους οποίους διαπιστώθηκε η ύπαρξη Α.ΧΟΛ.

Β) Την ομάδα Β την αποτέλεσαν οκτώ διαβητικοί (2 άνδρες και 6 γυναίκες), μέσης ηλικίας 66,0 ετών, στους οποίους διαπιστώθηκε μόνο Α.ΧΟΛ.

Γ) Την ομάδα Γ την αποτέλεσαν 12 διαβητικοί (5 άνδρες και 7 γυναίκες), μέσης ηλικίας 66,6 ετών, που έπασχαν και από ΣΝ.

Από τους ασθενείς που μελετήθηκαν οι τέσσερεις ρυθμιζόταν με ινσουλίνη, οι 33 με δισκία και τρεις με δίαιτα.

Σε όλους τους αρρώστους προσδιορίσθηκαν η ολική χοληστερόλη (CHOL), τα τριγλυκερίδια (TG), η χοληστερόλη των υψηλής και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνων (HDL-CHOL, LDL-CHOL) και καθορίσθηκε η σχέση της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-CHOL (δείκτης Δ). Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αντίστοιχους προσδιορισμούς σε ομάδα 20 φυσιολογικών μαρτύρων (ομάδα Δ) και σε ομάδα 22 μη διαβητικών ή στεφανιαίων αρρώστων με γνωστή χολολιθίαση (ομάδα Ε).

Οι δύο αυτές ομάδες σύγκρισης περιλάμβαναν άτομα παρόμοιας ηλικίας και δείκτη βάρους σώματος προς ψ^2 (BMI) με τις τρεις ομάδες

των διαβητικών.

Από το πρωτόκολο μελέτης αποκλείσθηκαν διαβητικοί με επηρεασμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία ή με προδιαθεσικούς παράγοντες για δημιουργία χολερυθριγικών λίθων. Επίσης αποκλείσθηκαν διαβητικοί που βρίσκονταν σε κλινοστατισμό ή σε φαρμακευτική αγωγή που να προδιαθέτει σε χολολιθίαση ή σε επηρεασμό της λιποπρωτεΐνικής εικόνας. Με τα ίδια κριτήρια έγινε και η επιλογή των ατόμων που αποτέλεσαν τις δύο ομάδες σύγκρισης.

Ο προσδιορισμός της χοληστερόλης και των τριγλυκερίδων έγινε με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο. Με την ίδια μέθοδο προσδιορίσθηκαν η HDL-CHOL και η LDL-CHOL αφού προηγήθηκε ο διαχωρισμός των αντίστοιχων κλασμάτων.

Η στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με την κατά Student's paired t test μέθοδο.

Αποτελέσματα

Με την ECGO έρευνα των 40 ασθενών με ΣΔ εμφανίζεται ότι σε 28 άτομα (70%) υπήρχε Α.ΧΟΛ (50% τα 20 άτομα της ομάδας Α και 20% τα 8 άτομα της ομάδας Β, Πίν. 1).

Οι μέσες τιμές ($\pm SE$) των παραμέτρων που προσδιορίσθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και η στατιστική αξιολόγηση των τιμών αυτών στη σύγκριση των διαφόρων ομάδων αρρώστων ή μαρτύρων αναλύεται στον Πίνακα II.

Παρατηρείται ότι στους διαβητικούς αρρώστους (ομάδες Α,Β,Γ) οι τιμές των CHOL, TG, LDL-CHOL και του δείκτη Δ ήταν αυξημένες σε σχέση με τις δύο ομάδες σύγκρισης (Δ και Ε).

Χαμηλές τιμές HDL-CHOL παρατηρήθηκαν στις ομάδες των αρρώστων με ΧΟΛ ή Α.ΧΟΛ (ομάδες Α,Β,Ε) ανεξάρτητα από την συνύπαρξη ή όχι ΣΔ ή ΣΝ.

Η ομάδα των αρρώστων με ΣΔ, Α.ΧΟΛ και ΣΝ (ομάδα Α) παρουσιάζει σημαντική αύξηση ($p < 0,01$ ως $p < 0,05$) στις τιμές των CHOL, TG και LDL-CHOL όπως και του δείκτη Δ σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ) και τους αρρώστους της ομάδας Ε (Πίν. 1). Όσον αφορά την HDL-CHOL της πρώτης αυτής ομάδας, η παράμετρος αυτή παρουσιάσει στατιστικά σημαντική ελάττωση ($p < 0,01$) μόνο σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ) και διέφερε στατιστικά από τους αρρώστους με γνωστή χολολιθίαση (ομάδα Ε).

Η ομάδα Β των αρρώστων με ΣΔ και Α.ΧΟΛ

Πίνακας 1. Μέσες τιμές ($\pm SE$) της χοληστερόλης (CHOL), των τριγλυκεριδίων (TG), της HDL-CHOL, της LDL-CHOL σε mg% και του δείκτη Δ (CHOL/HDL-CHOL) μεταξύ ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (ομάδες A,B,Γ), ασθενών με γνωστή χολολιθίαση (ομάδα E) και μαρτύρων (ομάδα Δ).

Ομάδες ασθενών	n	CHOL	TG	HDL-CHOL	LDL-CHOL	Δ
ασθενείς με ΣΔ	40	—	—	—	—	—
Λ με ΑΧΟΛ και ΣΝ	20	252,4 \pm 20,6	265,7 \pm 49,3	31,1 \pm 1,9	196,5 \pm 24,9	8,4 \pm 0,9
Β με ΑΧΟΛ	8	229,8 \pm 55,0	194,8 \pm 34,2	28,0 \pm 3,1	161,0 \pm 47,3	8,1 \pm 1,4
Γ με ΣΝ	12	238,7 \pm 40,5	231,8 \pm 32,3	39,0 \pm 4,9	177,3 \pm 38,5	6,8 \pm 1,3
Δ μάρτυρες	20	191,9 \pm 11,4	134,3 \pm 11,9	41,7 \pm 2,5	117,7 \pm 11,6	4,8 \pm 0,3
Ε ασθενείς με ΧΟΛ χωρίς ΣΔ ή ΣΝ	22	178,5 \pm 9,6	117,8 \pm 10,3	33,7 \pm 2,4	119,1 \pm 8,7	5,7 \pm 0,5

Πίνακας 2. Σύγκριση των μέσων τιμών των CHOL, TG, HDL-CHOL, LDL-CHOL και δείκτη Δ μεταξύ των διαφόρων ομάδων

Σύγκριση ομάδων	CHOL	TG	HDL-CHOL	LDL-CHOL	Δ
Α με Δ	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01
Α με Ε	p < 0,01	p < 0,01	NS	p < 0,01	p < 0,05
Β με Δ	NS	NS	p < 0,01	NS	p < 0,05
Γ με Δ	NS	p < 0,01	NS	NS	NS
Γ με Ε	NS	p < 0,01	NS	NS	NS
Ε με Δ	NS	NS	p < 0,05	NS	NS

Οι συγκρίσεις των μέσων τιμών των λιπιδίων μεταξύ των τριών ομάδων διαβητικών αρρώστων (Α,Β,Γ), όπως και της ομάδας Β με την ομάδα Ε δεν δίνουν στατιστική σημαντικότητα (NS).

εμφάνισε στατιστικά σημαντική αύξηση του δείκτη Δ ($p < 0,05$) και σημαντική ελάττωση της HDL-CHOL ($p < 0,01$) μόνο σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων (Δ), ενώ σε σύγκριση με την ομάδα Ε των αρρώστων με γνωστή ΧΟΛ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές στις παραμέτρους που προσδιορίσθηκαν.

Στην ομάδα Γ των αρρώστων με ΣΔ και ΣΝ παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές TG απ' ότι στις δύο ομάδες σύγκρισης Δ και Ε και η διαφορά χαρακτηρίζεται στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$).

Από τη σύγκριση των τιμών των παραμέτρων των ομάδων Δ και Ε στατιστικά σημαντική χαρακτηρίζεται η ελάττωση της HDL-CHOL ($p < 0,05$) στην ομάδα Ε των αρρώστων με γνωστή χολολιθίαση.

Τέλος δεν παρατηρήθηκε καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των παραμέτρων που προσδιορίσθηκαν μεταξύ των τριών ομάδων διαβητικών αρρώστων Λ, Β και Γ αν και η τιμή της ΗDL-CHOL των ομάδων Λ και Β σε σύγκριση με την ομάδα Γ χαρακτηρίζεται στατιστικά οριακή.

Συζήτηση

Η παχυσαρκία, η λιπώδης διήθηση του ήπατος, η διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεΐνων όπως και άλλοι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί, χωρίς όμως να δίνεται και ικανοποιητική εξήγηση, για την συχνή ύπαρξη χολολιθίασης στους διαβητικούς ασθενείς⁹.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν

ότι σε διαβητικούς που δεν πάσχουν συγχρόνως και από στεφανιαία νόσο, το ποσοστό χολολιθίασης ανέρχεται στο 20%. Το ποσοστό αυτό συμφωνεί με παρατηρήσεις στον γενικό πληθυσμό (10-20%)^{10,11} ή σε αυτοψιακό υλικό (20-30%)¹¹, είναι όμως μικρότερο από ότι στην μελέτη των Glambek et al¹², που αναφέρεται σε παρόμοιας ηλικίας (60-69 ετών) με την μελέτη μας ομάδα γενικού πληθυσμού που ελέγχθηκε με ECHO (37% στους άνδρες -41% στις γυναίκες), όπως και από μελέτη αυτοψιακού υλικού 1259 διαβητικών ασθενών (30,2%) ασχέτως ηλικίας¹¹.

Σε αντίθεση με τα ποσοστά χολολιθίασης που αναφέρθηκαν, σύμφωνα με τα ευρήματά μας το ποσοστό 20% ανέρχεται σε 50% όταν με την χολολιθίαση συνυπάρχει στεφανιαία νόσος και στο 70% όταν η χολολιθίαση υπολογιστεί στο σύνολο των 40 διαβητικών αρρώστων που μελετήθηκαν.

Από τις παρατηρήσεις αυτές σε διαφορετικές ομάδες πληθυσμών φαίνεται ότι ο σακχ. διαβήτης δεν συσχετίζεται με την χολολιθίαση, άποψη που' σύμφωνει με παρατηρήσεις και άλλων ερευνητών που' αναφέρουν ότι, η ουχνότητα χολολιθίασης παραμένει η ίδια ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι σακχ. διαβήτη¹³⁻¹⁵. Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι στις παραπάνω μελέτες δεν αναφέρεται και δεν αξιολογείται φυσικά η συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου.

Ένώ λοιπόν έχουν ερευνηθεί ως αιτιολογικοί πάραγοντες για την δημιουργία νόσου, των στεφανιαίων ή χολολιθίασης η διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεΐνων και των χολικών οξέων⁴, δεν έχει διερευνηθεί η πιθανότητα κοινής μεταβολικής διαταραχής των λιποπρωτεΐνων και των χολικών οξέων στην συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και χολολιθίασης.

Στην πιθανότητα ύπαρξης κοινής μεταβολικής διαταραχής στα παραπάνω νοσήματα συνήγορούν τόσο τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης μας σε μη διαβητικούς στεφανιαίους αρρώστους, όπου το ποσοστό ασυμπτωματικής χολολιθίασης βρέθηκε 42%, όσο και τα αποτελέσματα της περούσας μελέτης μας, που όπως αναφέρθηκε δείχνουν ότι η ομάδα A των αρρώστων με στεφανιαία νόσο και ασυμπτωματική χολολιθίαση αποτελεί το 50% του συνολικού αριθμού των διαβητικών που μελετήθηκαν.

Μελέτες που αναφέρονται στους προδιαθεσικούς παράγοντες χολολιθίασης ή στεφανιαίας νόσου δείχνουν ότι διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεΐνων ή της παραγωγής των χολι-

κών οξέων, οδηγούν σε μια αναλογική αύξηση της χοληστερίνης της χολής σε σχέση με τα φωσφολιπίδια και τα χολικά οξέα^{5,6,7}. Η διαταραχή αυτή αποτελεί ίσως την κύρια αιτιολογική βάση συνύπαρξης στεφανιαίας νόσου και χολολιθίασης⁵.

Ο μηχανισμός που αναφέρθηκε συνιστά ίσως την κύρια αιτία δημιουργίας χολολίθων και στα άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι στον σακχαρώδη διαβήτη υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν καθοριστικά στη γέννηση των χολολίθων, όπως ο διαφορετικός κορεσμός της χολής σε χοληστερόλη στους «ρυθμιζόμενους» ή όχι ασθενείς, η ύπαρξη ή όχι δυσκινησίας της χοληδόχου κύστης λόγω νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος ή ακόμα και συνδυασμός αυτών των παραγόντων^{2,15-17}.

Από την μελέτη των τιμών της χοληστερίνης, των τριγλυκεριδίων, της HDL-CHOL, της LDL-CHOL και του δείκτη Δ στα άτομα που αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης μας, φαίνεται ότι η HDL-CHOL είναι η μόνη παράμετρος που μπορεί να συσχετίζεται με την χολολιθίαση. Η σημαντική ελάττωση της HDL-CHOL στα άτομα που πάσχουν από χολολιθίαση φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη ή στεφανιαίας νόσου γιατί διαπιστώνεται όχι μόνο στους ασθενείς με ασυμπτωματική χολολιθίαση και στεφανιαία νόσο (ομάδα A) ή στους ασθενείς με ασυμπτωματική χολολιθίαση (ομάδα B) αλλά και στους ασθενείς με χολολιθίαση που δεν πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή στεφανιαία νόσο (ομάδα E). Η χαμηλή αυτή τιμή της HDL-CHOL συμφωνεί με ανάλογη παρατήρηση μελετών που αναφέρονται σε ασθενείς με χολολιθίαση^{5,18}.

Η ελάττωση αυτή της HDL-CHOL στην χολολιθίαση δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς¹⁸, μπορεί όμως να πιθανολογηθεί ότι αντανακλά το αποτέλεσμα μιας γιννικότερης διαταραχής των λιποπρωτεΐνων, η οποία επηρεάζοντας τη σχέση χοληστερόλη - χολικά οξέα - φωσφολιπίδια της χολής, έχει για αποτέλεσμα τη δημιουργία χολολίθων.

Μια περισσότερο ολοκληρωμένη μελέτη ασθενών που θα περιλάμβανε πλήρη καρδιολογικό έλεγχο για διαπίστωση στεφανιαίας νόσου, μακροχρόνιο ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, καθορισμό της συμμετοχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη λειτουργία της χοληδόχου κύστης και παράλληλα ποιοτικό και ποσοτικό

έλεγχο της χολής, θα μπορούσε να δώσει πιο πλήρη εικόνα της σχέσης σακχαρώδης διαβήτης - χολολιθίαση - στεφανιαία νόσος και να αιτιολογήσει με περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία μια γενικότερη διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεΐνών στα νοσήματα αυτά.

Από τα πρόδρομα αποτελέσματα της μελέτης μας συμπεραίνεται ότι, ενώ η συχνότητα ασυμπτωματικής χολολιθίασης σε διαβητικούς αρρώστους που δεν πάσχουν και από στεφανιαία νόσο δεν διαφέρει από τον γενικό πληθυσμό, η συχνότητα αυτής αυξάνεται όταν συνυπάρχει στεφανιαία νόσος. Σημειώνεται ότι η HDL-CHOL, ανεξάρτητα από την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη ή στεφανιαίας νόσου βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα σε ασθενείς με χολολιθίαση.

Ευρύτερες μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν τον ρόλο της στη γέννεση των χολολιθών.

Abstract

Uvenis I, Vlahogiannis E, Voliotis C, Sidiropoulos K, Kirimlides I. The incidence of silent gallstone disease (SGSD) in diabetes mellitus (DM). The role of lipids. *Hellen Diabetol Chron* 1989; 1: 74-79.

The incidence of SGSD in 40 diabetic patients (mean age 66 years) was investigated with ECHO and the role of serum lipids was evaluated. In 70% of these patients there was SGSD. The patients, accordingly to the history of DM, coronary artery disease (CAD) and the ECHO findings for SGSD, were divided in three groups: A) Patients with CAD and SGSD (group A), B) Patients with SGSD (group B) and C) Patients with CAD (group C). Serum cholesterol (CHOL), triglycerides (TG), HDL-CHOL, LDL-CHOL concentration, as well as ratio Δ (CHOL/HDL-CHOL) was determined and was compared with the findings in 20 health controls (group D) and in 22 non DM or CAD patients but suffered from known gallstone disease (GSD). Serum HDL-CHOL concentration was significantly lower in all SGSD or GSD patients ($p < 0.01$ for group A vs group D, $p < 0.01$ for group B vs group D, $p < 0.05$ for group E vs group D). Not significant differences were observed in the other serum lipids for SGSD or GSD.

It is concluded that in diabetic patients, the incidence of SGSD is correlated with CAD as well as with an abnormality in HDL-CHOL me-

tabolism.

Βιβλιογραφία

1. Micossi P, Gallus G, Pozza G. Excess mortality in diabetics. In D. Andreani et al. *Diabetic complications-Early diagnosis and treatment*; J. Wiley and Sons, New York, 1987; p. 15.
2. Taskinen KR, Kuusi T, Nikkilä EA. Serum lipoproteins and atherosclerosis in type I and type II diabetes. In D. Andreani et al. *Diabetic complications-Early diagnosis and treatment*. J. Wiley and Sons, New York, 1987; p. 25-33.
3. Sodhi JIS, Kudhodkar BS. Correlating metabolism of plasma and tissue cholesterol with that of plasma lipoproteins. *Lancet* 1973; 1: 513-519.
4. Simonen H, Miettinen TA. Coronary artery disease and bile acid synthesis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1987; 63: 159-166.
5. Οντζένης Ι, Βλαχογιάννης Ε, Κιριμλίδης Ι, Ντούσιας Π, Βολιώτης Κ. Συνίπαρξη στεφανιαίας νόσου και μη γνωστής χολολιθίασης. Ο ρόλος των λιπαδιών. Πρακτικά 3ου Βορειοελλαδικού Ιατρικού Συνεδρίου. Θεσσαλονίκη Μάιος 1988.
6. Bennion LS, Grundy SM. Risk factor for the development of cholelithiasis in man. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 1161-1167.
7. Small DM, Rapo S. Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. *N. Engl. J. Med.* 1970; 283: 53-57.
8. Cooperberg PL, Gibney RG. Imaging of the gallbladder. *Radiology* 1987; 163: 605-613.
9. Menzinger G, Felici MG. Diagnosis and treatment of autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. In D. Andreani et al. *Diabetic complications. Early diagnosis and treatment*. J. Wiley and Sons, New York, 1987; p. 187.
10. Tyor MP. Gallstone disease. National digestive disease education and information clearinghouse. Health and Human Services, 1982.
11. Licher MM. The incidence of gallstones and their correlation with other disease. *Ann Surg.* 1952; 135: 394.
12. Glambek I, Kraale G, Arnesjö B, et al. Prevalence of gallstones in a Norwegian population. *Scand. J. Gastroenterol.* 1987; 22: 1089.
13. Sampliner RE, Rennett PH, Comess LS et al. Gallbladder disease in Pima Indians: demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N. Engl. J. Med.* 1970; 283: 1358.
14. Honore LH. The lack-of positive association between symptomatic cholesterol cholelithiasis and clinical diabetes mellitus: a retrospective study. *J. Chr. Dis.* 1980; 33: 465.
15. Bennion LS, Grundy SM. Effect of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 1365.
16. Clarke BF, Ewing DS, Campbell IW. Diabetic autono-

- mic neuropathy. *Diabetologia* 1979; 17: 195-212.
17. Marumo K, Hayashi M, Fujii S, et al. Gallbladder function in diabetics with ultrasonography. *J. SUM Proc* 1981; 38: 382-391.
18. Pettiti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high density lipoprotein cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 1396-1398.

Πρόσθετοι όροι
Διαβήτης
Λιπίδια
Χολολιθίαση

Key words
Diabetes
Lipids
Chololithiasis
