

Dr. Tóth Károly

A szorongás szerepe a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában

„A mental disturbance provoking pain, excessive joy, hope or anxiety, extends to the heart, where it affects its temper and rate, impairing general nutrition and vigor” Harvey

Friedman és Rosenman 1959-ben írta le az „A-típusú” személyiség jellegzetességeit. E személyiség struktúra a feltételezések szerint hajlamosít koronária betegség kifejlődésére. Az A-típusú személyiségre jellemző az ambíció, az agresszivitás, a versengésre való hajlam, számos más, viselkedés- és karakterbeli adottság mellett. Néhány évtizeddel ezelőtt, amikor a szívizominfarktust előszeretettel neveztük „menedzserbetegségnek”, a ma ismert kockázati tényezők és a bekövetkezett betegség közötti összefüggés tekintetében jobbra statisztikai bizonyítékaink voltak. Ma ezt az összefüggést igazolt kórtani történések bizonyítják, még akkor is, ha a pontos mechanizmusok kiderítése további kutatásokat igényel.

Az „A-típusú” személyiség kétértelmű, tehát egyfajta specifikus rizikófaktor, ám aetiologiai szerepére nincsenek bizonyító erejű adatok. A kérdés ugyan ma sem vonult ki az orvostudományból, mégis vizsgálatok sora szól amellett, hogy a szorongás, illetve depresszió, valamint az akut és krónikus (ismétlődő) stressz sokkal inkább bír jelentőséggel a koronária betegség, illetve általában az atherosclerosis létrehozásában, illetve felléptének siettetésében.

Megjegyzendő, hogy az egyes pszichiátriai kórállapotok egymással szoros összefüggésben vannak, köztük ok-okozati kapcsolat állhat fenn, ezért illő a kérdést a szorosan vett „szorongás” jellemzőin túl is szemügyre venni. A kardiovaszkuláris betegségek szempontjából a teljesség igénye nélkül a következő pszichológiai és pszichiátriai hatá-

sok, betegségek, illetve viselkedésformák hangsúlyosak:

1. Szorongás
2. Depresszió
3. Személyiség, jellemvonások
4. Szociális tényezők
5. Akut stressz

E felosztás ugyan nem önkényes, de a szempontrendszer számos közleményben változik, miként a fogalmak pszichiátriai/pszichológiai definíciója sem állandó. E tényezők egymást is jelentősen befolyásolják.

A szorongás, depresszió (emóció és stressz) kórtani szubsztrátumai:

- I./ Hypothalamus-hypophysis-adrenocorticalis rendszer (HPA)
- II./ Sympato-adrenalis-medulláris rendszer (SAM), hypertonia
- III./ Endotheliális, vaszkuláris tényezők
- IV./ Gyulladásos folyamatok
- V./ Thrombocyt- és koagulációs tényezők, fibrinogen
- VI./ Metabolikus tényezők (lipid anyagcsere, diabetes mellitus)

1. Szorongás

A szorongás az amerikai Pszichiátriai Társaság irányelvei szerint három típusba sorolható:¹

- pánik típus
- általánosult típus (GAD)
- fóbiás típus

A pánik típusú szorongás („pánikbetegség”) ún. pánik rohamokkal jellemezhető, ez hirtelen fellépő intenzív félelemérzést jelent, amit mellkasi fájdalom, légszomj és palpáció kísérhet. A hirtelen rosszullét egyébként gyakran utánoz angina pectorist, „szívrohamot”. A két kórkép olykor nehéz differenciáldiagnosztikáját számos közlemény hangsúlyozza, és kiváltképp fontos, hogy a valódi koronária betegséget mindazonáltal akutan és hosszantartóan is, nem ritkán kíséri valódi szorongás.² Az általánosult szorongásos típus (GAD/„generalized anxiety disorder”) fő jellem-

zője az állandósult és folyamatos aggodalmaskodás. A fóbiás típusú szorongás specifikus helyzetekhez, élethelyzetekhez kötött, ilyen a zárt hely, valamely betegség, magaslati helyen, vagy tömegben való tartózkodás. További, a fenti csoportokba nem sorolható szorongás-félék összefoglalója a NOS fogalma, ami a „not otherwise specified” rövidítése.

Több epidemiológiai megfigyelés igazolja, hogy a szorongásos betegek az ismétlődő ischaemiás és arhythmias események, továbbá a hirtelen halál rizikója magas.³ Ugyanakkor a pánik típusú, vagy általánosult szorongás bizonyos értelemben „kedvező” hatású lehet a kardiovaszkuláris betegség kimenetelére, hiszen a beteget amúgy kívánatos prevenciók eljárásokra készíti. A panaszok orvoshoz viszik és így (indirekt módon) a szorongás miatt koronarográfiára is sor kerülhet. A szorongásos betegek sokkal inkább igénybe veszik az egészségügyet, mint a szorongás nélküliek.⁴

A Normative Aging Study során a hirtelen koronária halálozás rizikója a szorongásos csoportban magasabb volt, mint a kontroll csoportban. Ugyanakkor myocardium infarktussal kapcsolatban ez az összefüggés nem bizonyítható. Itt külön elemzés tárgyává tették a szorongáshoz, illetve aggodalmaskodáshoz vezető okokat is (pld. szociális körülmények, egészségi állapot, öregedés, stb.).⁵ Koronáriabetegség kialakulásának relatív kockázata jelentősen magasabb volt többek között a Northwick Park Heart Study-ban (1987), ahol egészséges, illetve fóbiás típusú szorongásban szenvedő férfiakat követtek nyomon 10 éven át.⁶ A Health Professionals Follow-Up Study-ban (1994) 34.000 egészséges férfit vizsgáltak. A tanulmány adatai szerint a szorongás súlyossága szerint is változik a koronáriabetegség rizikója, súlyosabb szorongás esetén e kockázat szignifikánsan megnövekszik.⁷ A Nurses' Health Study Cohort bizonyít-

Dr. Tóth Károly
Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház
Kardiológiai osztály
1204 Budapest, Köves u. 1.

totta, hogy 72359 szorongásos nő esetében, akik a vizsgálat kezdete-kor nem szenvedtek kardiovaszkuláris betegségben, a hirtelen szívhalál, a fatális koronária betegség, és a nem fatális szívinfarktus rizikója 12 éves utánkövetés alapján jelentősen megnőtt.

A Framingham Heart Study adatai szerint is a szorongás szignifikáns összefüggésben van a koronária halálalossággal és szívinfarkttal.⁸

Egy 913 betegen végzett tanulmány emellett szól, hogy instabil angina pectorisban, akut infarktusban, annak heveny fázisában észlelhető szorongás a betegek felében további egy éven át fennállott. A tanulmány hangsúlyozza: az akut koronária események során a szorongást jobbra nem ismerik fel, és nem is kezelik, noha a szorongás megfelelő terápiája a későbbiekben jelentőséggel bír a szekunder prevencióban. Nőkön koronária esemény után nagyobb a szorongás rizikója, mint férfiakon.

Néhány klinikai tanulmány fontosabb adatait az 1. táblázat foglalja össze.

2. Depresszió

A depressziót, ezen belül definíció szerint a „major” depressziót legalább két héten át tartó lehangoltság és bármely aktivitás iránti csökként érdeklődés jellemzi. Ezt legalább 4 kísérő jelenség súlyosbítja a következők közül: étvágy változás, alvászavar, fáradtság a pszichomotorium gyorsulása, vagy lassulása, koncentrációs problémák, suicid gondolatok, bűntudat, értéktelenség érzése.

Ismeretes, hogy koronária betegekben a major depresszió 3-szor gya-

1. táblázat

Vizsgálat	Betegszám/követési idő	Végpont	Relatív CV rizikó
Nortwick Park Heart Study	1457/10 év	Fatális CHD	3,75
Normative Aging Study	1759/20 év	Összes véletlen CHD esemény	2,41
Health Professional Follow Up Study	749/2 év	Fatális CHD	2,45
Normative Aging Study	2280/32 év	Hirtelen halál	4.46
Framingham Heart Study	33 999/20 év	Összes véletlen CHD esemény	7,8

Szorongó betegek kardiovaszkuláris kockázata

koribb, mint a populációban, illetve a koronária betegek 1/5-e depressziós. E szempontból kiemelt jelentőségű a myocardium infarktus, ami után a depresszió az esetek 20%-ában jelentkezik.⁹ Hangsúlyos, hogy a szívinfarktus utáni szekunder prevencióban a depresszió gyógyításának hasonlóképp jelentős szerepe van, mint a másodlagos megelőzés egyéb módszereinek, hiszen azontúl, hogy a beteg aktuális állapotán javítunk, a jól megválasztott pszichiátriai kezelés valódi kardiovaszkuláris prevenciót jelent.

Hemingway és Marmot, Kuper és mtsai, valamint Wulsin és Signal metaanalízisekben bizonyították, hogy a depresszió a kardiovaszkuláris betegségek fontos rizikótényezője, a relatív rizikó kétszeres. A depresszió és a majdani koronária betegség súlyosságára között nincs összefüggés. Egy finnországi vizsgálatban 5355 betegen 8 éves utánkövetéssel ugyancsak igazolni lehetett a depresszió és koronária halálalosság összefüggését.¹⁰

Figyelemre méltók a pszichiátriában jól definiált élethelyzetekkel, azaz a kilátástalansággal („hopelessness”) és az életúntsággal („vitalis exhaustio”) összefüggő megfigyelések. Az utóbbi fogalom mögött definíciószerűen: hosszantartó pszichés stressz áll, jellemzője a beteg aktivitásvesztése, fokozott ingerlékenysége és demoralizáció. Maga a depresszió azonban – mint látjuk majd, szemben a szorongással – nem jár a szívinfarktus aktuális szaporodásával. Mind a kilátástalanság, mind az életúntság fokozott rizikót jelent, nemcsak a koronária betegség, de carotis atherosclerosis szempontjából is.¹¹ Mindazonáltal a depresszió és kardiovaszkulá-

ris betegség közötti kapcsolat nem minden vizsgálatban volt bizonyítható. Vogt és mtsai 15 éves prospektív vizsgálatban nem láttak különbséget a későbbi koronária betegség kialakulásában a pszichiátriai besorolás szerinti súlyos és enyhe depressziók között.

3. Személyiség, jellemvonások

Az előzőekben említettük a „személyiség típus” és a kardiovaszkuláris megbetegedés összefüggéseit. A Western Collaborative Group Study (1975) adatai szerint az „A típusú” személyiség esetében 8,5 fél év alatti megfigyelés során a koronária betegség rizikója kétszerese volt a kontroll csoportnak. Az ismétlődő infarktus rizikója 5-szörös volt!¹²

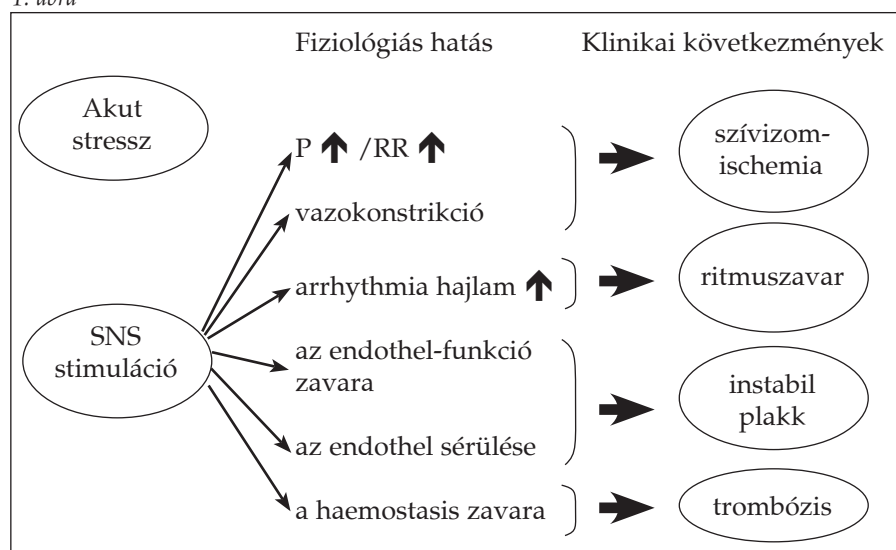
Későbbi vizsgálatok szerint azonban kiderült, e kockázati fokozásban a szociális tényezőknek, alkoholfogyasztásnak, dohányzásnak, magas kalória tartalmú, zsírszokban gazdag étkezésnek, valamint etnikai és nemi szempontoknak is szerepük van, azaz az „A-típusú” személyiség és a koronáriabetegség összefüggését – mint már említettük – kellő óvatossággal kell értékelni. Általánosságban elmondható, hogy a szorongás, depresszió és koronária betegség összefüggéseit elemző nagy tanulmányok eredményei emellett szólnak, hogy a pszichiátriai kórképek attól függetlenül jelentenek rizikótényezőt, hogy e betegek között alighanem több pld. a dohányos, vagy helytelenül (nem kellő tudatossággal) táplálkozó, illetve metabolikus zavarban szenvedő egyén.

Kardiovaszkuláris szempontból az állandó versengésről („hosti-

lity”), ami a kérdéses személyiség-típus egyik fő jellemzője, ugyancsak ellentmondásosak a vizsgálati adatok, a PRIME (*Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*) a versengés és koronária betegség között oki összefüggést nem talált.¹³ Sokkal több és inkább bizonyító erejű vizsgálat számol be e személyiségi alkat másik komponensének, a versengés motívumának is számító indulatosságnak („anger”) és a koronária betegségnek összefüggéséről. A koronária rizikó itt 2–3-szorosára emelkedett a kontroll csoporthoz képest. 36 éves nyomkövetés során bizonyították, hogy fiatal férfiakon a korai szívbetegség relatív rizikója 3-szoros volt.

4. Szociális tényezők

A szociális helyzet („socioeconomic status” /SES/) mind szorongásban, mind depresszióban jelentős tényező, azaz mögöttes ok e körképekben. A „klasszikus” koronária rizikófaktorok 33–50%-a vezethető vissza a rossz szociális helyzetre, amelyben a dohányzás, a diétás előírások figyelmen kívül hagyása, az elhízás, a fizikai aktivitás (sport) hiánya jellemző. A rossz szociális helyzet egyszersmind krónikus pszichoszociális stresszel jár, ami e populációban a koronária betegség másik prediktora. Természetes, hogy ez az összefüggés – noha a szorongás, a depresszió, mint hangsúlyoztuk, önállóan is hajlamosító tényező – fennáll. A fejlett országok kardiovaszkuláris mortalitásának és morbiditásának statisztikai adatai 1. ábra



Az akut stressz következményei

ugyan egyre inkább kedvező képet mutatnak, ám ennek háttérben nem az egész társadalom szociális helyzetének javulása áll, csak a mind szélesebb és egészség-prevenációs szempontból igen felvilágosult társadalmi rétegeké. A rossz szociális helyzetben levők koronária rizikója kevésbé javult. Nagy nemzetközi vizsgálatok bizonyították, hogy a szociális helyzet (foglalkozás, képzettség, stb.) és a koronária betegség kialakulása között fordított kapcsolat van, ami nőkben erősebb összefüggés, mint férfiakban. Az Egyesült Királyságban évente 5000 (!) azon halálesetek száma, ahol a szociális ok van a háttérben.¹⁴

5. Akut stressz

Tipikusnak mondható, hogy akut emóció kardiovaszkuláris betegséget hívhat elő. Lehetséges, hogy ennek oka hiperventilláció, ami koronária spasmushoz vezet, de fölmerült az atherosclerotikus plakk rupturájának lehetősége is. Típusos akut emóció, ami ismert módon növeli az akut kardiális esemény rizikóját, a gyász, (illetve közeli hozzátartozó elvesztése). Itt a kockázat kétszeres férfiakon és háromszoros nőknél. Földrengés, másfajta természeti katasztrófa, életveszély (pl. terrortámadás), mint akut emóciót kiváltó tényező, ugyancsak bizonyítottan növeli a heveny kardiális esemény (infarktus, ritmuszavar) rizikóját, amint ez 1991-ben Izraelben a öbölháború, illetve 1994-ben a los angelesi földrengés során bebizonyosodott. Az utóbbi időben volt

hazai természeti katasztrófa-helyzetekben ugyancsak volt hirtelen kardiovaszkuláris haláleset. Az akut stressz és kórtani következményei láthatók az 1. ábrán.

I. Hypothalamus-hypophysis-adrenocorticalis rendszer (HPA)

Pszichológiai stressz következtében megnő a plazma cortisol koncentrációja. Noha a cortisol antiinflammatorikus hatású, ami az atherosclerosis progresszióját kivédné, lehetséges, hogy ismételt túlprodukciója mellett rezisztencia alakul ki, vagy károsodik a feed-back mechanizmus.⁹ A HPA tengely működése elhízásban, insulin rezisztencia esetén károsodik, és feltételezhető, hogy a stressz hasonlóképpen káros hatású.¹⁵

II. Sympato-adrenalis-medulláris rendszer (SAM), hypertonia

Ismert, hogy a „hot reaktorokon”, akiken pszichés stressz a sympathicus idegrendszer aktivitását fokozza, ilyenkor emelkedik a vérnyomás és a pulzusszám.⁹ Krónikus emóció ezekben az egyedekben tartósan magas epinephrin és norepinephrin koncentrációval jár, emelkedik a plazma szabad zsírsav tartalma és nő a perifériás rezisztencia. További következmény a thrombocyták aktivációja, a macrophagok aktivációja, a „gyulladásozó” molekulák (pl. „interleukin-6”) expressziója, endothelialis károsodás, hypertonia és glükóz intolerancia. A szorongás növeli a hypertonia kialakulásának lehetőségét. Mind az emóció „elnyomása”, mind kifejezésre juttatása növeli a magas vérnyomás rizikóját. Szorongás és depresszió továbbá rontja a szív elektromos stabilitását, megváltoztatva a szív autonóm regulációját, elsősorban csökkent pulzusvariabilitás formájában. A hypertonia gyakori kapocs a szociális helyzet, szorongás és depresszió, valamint a későbbi koronária betegség között.¹⁶ A rossz szociális helyzetben levők pulzusszáma és reggeli vérnyomása magasabb az átlagosnál, a munkahelyi terhelés ugyancsak növeli a vérnyomást.

III. Endotheliális, vaszkuláris tényezők

Depressziós betegekben az endothelialis funkciót jellemző flow mediated dilatatio (FMD) kóros irányba tolódik el. Akut mentális stressz egészséges egyénekben

másfél órán át reverzibilis endothel funkciózavart okoz. Depresszióban a proinflammatorikus cytokinek, chemokinek expressziója fokozódik, de magasabb az intracellularis adhaesios moleculé-1, az E-selectin és a monocyta chemoattractant protein-1 koncentráció is.¹⁷ Krónikus stressz az endothelialis dysfunctio valamennyi következményét maga után vonja, cellularis adhaesioval, migratioval és proliferatioval. Mindezt az érfa atherogenesis része, azaz az endothel fontos szubsztátum a depresszió és a vaszkuláris következmények között kapcsolatot teremtő pathologiai folyamatban. A pszichoszociális stressz és endothel közötti fontos mediatorok a beta-1 adrenoreceptorok.

IV. Gyulladásos folyamatok

Ismert, hogy a c-reaktív protein (CRP) és a plazma interleukin-6 (IL-6) emelkedése koronária betegség előjele tünetmentes egyéneknél. CRP a rossz szociális helyzetű egyéneknél ugyancsak emelkedett. Depresszióban, szorongásban további gyulladásos faktorok fokozott expressziója következik be: tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa), IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). E biokémiai jelenségek függetlenek az ismert rizikófaktoroktól, pld. dohányzástól, vagy infekciótól. Ugyanakkor a pro-inflammatorikus cytokinek lehetnek felelősek a betegségekben a szomatikus jelenségekért, éspedig az anorexiáért, alvászavarért, hangulatváltozásért.¹⁸

V. Thrombocyták és coagulatio tényezők, fibrinogén

A thrombocyták funkciói kóros irányba tolódnak el, a thrombocyták aktivációja növekszik depresszióban, jellemző továbbá az indulatio egyéneknél. E betegekben a koronária betegség kialakulását aspirin gátolja. Depressziósokban a 4- és beta-thromboglobulin szintjének növekedése, a glycoprotein IIb/IIIa receptorok aktivitásának növekedése áll fenn. A thrombocyták aggregabilitást stressz fokozza.¹⁹ A munkastressz („work stress”) és fibrinogén aktivitás között pozitív összefüggést számos vizsgálat igazolta, mások ezt nem tudták bizonyítani. A pozitív összefüggés a többi ismert rizikófaktor jelenlétével magyarázható. Depressziós és rossz szociális helyzetben levőkön a fibrinogén szint magasabb.

VII. Metabolikus tényezők (lipidanyagcsere, diabetes mellitus)

Nem típusos a dyslipidaemiával való összefüggés. A lipidanyagcsere kérdésében egymásnak ellentmondó adatok állnak rendelkezésre. Nincs bizonyított összefüggés az atherogen lipidstatus illetve a tárgyalt betegségek és pszichés kórállapotok között. A metabolikus syndroma kockázata nagyobb a rosszabb szociális helyzetű populációban.²⁰ Depresszió mellett a diabetes gyakoribb nőknél, illetve koronariabetegyek esetében a diabetes gyakoribb, ha depresszió is fennáll. Depresszióban és diabetesben egyaránt szenvedő betegeken a koronária betegség kialakulásának kockázata háromszoros a nem depressziós diabetesesekhez képest. A magyarázat többek között az lehet, hogy hyperglycaemia esetén az inflammatorikus cytokinek szintje megnő. Ez a diabetesben gyakori vascularis károsodásnak is egyik magyarázata lehet.

Összefoglalás

A primer és szekunder kardio-vaszkuláris prevencióban, noha a minden napos tapasztalat (és számos tanulmány) igazolja jelentőségét, az emocionális, mentális stressz, illetve a szorongás különböző formái fontosságuknál kevesebb figyelmet kapnak. A heveny és idült pszichés betegségek, valamint a szociális helyzettel összefüggő környezeti hatások is növelik a koronariabetegség és magas vérnyomás előfordulásának gyakoriságát, és siettetik az atherosclerosis progresszióját. A szorongás és koronária betegség összefüggése ma nemcsak epidemiológiai és statisztikai számításokkal tekinthető bizonyítottnak, hanem a mögöttes kórtani, biokémiai folyamatok igazolása által is.

Irodalomjegyzék:

1. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed. 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994.
2. Beitman BD., Mukerji V., Lamberti JW.: *Panic disorders in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries*. Am. J. Cardiol. 1989, 63: 1399-1403.
3. Willams RB.: *Does benzodiazepines have a role in the prevention or treatment of coronary heart disease and other major disorders?* J. Psychiatr. Res. 1990, 24(Suppl): 51-56.
4. Schocken DD., Greene AF., Worden TJ.,

Harrosin EE., Spelberger CD.: *Effects of age and gender of the relationship between anxiety and coronary artery disease*. Psychosom. Med. 1987, 49: 118-126.

5. Fleet R., Lavoie K., Beitman BD.: *Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature*. J. Psychosom. Res. 2000, 48: 347-356.
6. Kubzansky LD., Kawachi I.: *Going to the heart of matter: do negative emotions cause coronary heart disease?* J. Psychosom. Res. 2000, 48: 323-337.
7. Chignon JM., Lepine JP., Ades J.: *Panic disorder in cardiac outpatients*. Am. J. Psychiatry. 1993, 150: 780-785.
8. Kubzansky LD., Kawachi I., Weiss ST., Sparrow D.: *Anxiety and coronary heart disease: A synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence*. Ann. Behav. Med. 1998, 20: 47-58.
9. Rozanski A., Blumenthal JA., Kaplan J.: *Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy*. Circulation 1999, 99: 2192-2217.
10. Aromaa A., Raitasalo R., Reunanen A., et al.: *Depression and cardiovascular diseases*. Acta Psychiatrica Scand. 1994, 377(Suppl): 77-82.
11. Appels A., Hoppener P., Mulder P.: *A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction*. Int. J. Cardiol. 1987, 17: 15-24.
12. Krantz DS., McCeney MK.: *Effects of psychological and social factors on organic disease: a critical assessment of research on coronary heart disease*. Annu. Rev. Psychol. 2002, 53: 341-369.
13. Sykes DH., Arveiler D., Salter CP., et al.: *Psychosocial risk factors for heart disease in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME)*. Int. J. Epidemiol. 2002, 31: 1227-1234.
14. British Heart Foundation: *Coronary Heart Disease Statistics*. London UK, 2002.
15. Bjorntorp B.: *Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities?* Obes. Rev. 2001, 2: 73-86.
16. Davidson K., Jonas BS., Dixon KE., et al.: *Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study?* Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Arch. Intern. Med. 2000, 160: 1495-1500.
17. Rajagopalan S., Brook R., Rubenfire M., et al.: *Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression*. Am. J. Cardiol. 2001, 88: 196-198.
18. Suarez EC, Lewis JG., Kuhn C.: *The relation of aggression, hostility, and anger to lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor (TNF)-alpha by blood monocytes from normal men*. Brain Behav. Immun. 2002, 16: 675-684.
19. Wenneberg SR., Schneider RH., Walton KG., et al.: *Anger expression correlates with platelet aggregation*. Behav. Med. 1997, 22: 174-177.
20. Brunner EJ., Marmot MG., Nanchahal K., et al.: *Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study*. Diabetologia 1997, 40: 1341-1349.