

TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT Ở BN CƯỜNG GIÁP

Th S BS Trương Thị Thúy Lan, khoa HS BV An Giang

TÓM TẮT

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU: Xác định tỷ lệ đái tháo đường và rối loạn đường huyết tương lúc đói ở BN cường giáp và các yếu tố liên quan.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU: nghiên cứu cắt ngang. 550 BN cường giáp được nghiên cứu tại Trung Tâm Y Khoa MEDIC - Hòa Hảo từ 9/2004 đến 3/2004. Đường huyết được đo với máu tĩnh mạch vào lúc sáng sớm, sau khi nhịn đói 8 giờ, chẩn đoán theo tiêu chí của WHO (1998).

KẾT QUẢ: Tỷ lệ rối loạn đường huyết tương lúc đói là 30,7%, đái tháo đường là 8%. Trong 44 BN cường giáp có đái tháo đường, 37 BN (84,1%) cần điều trị bằng thuốc và tất cả đều đáp ứng với thuốc viên hạ đường huyết. Bệnh đái tháo đường ở BN cường giáp có liên quan với tuổi, tình trạng béo phì và tiền căn gia đình đái tháo đường.

KẾT LUẬN: Ở nhóm BN cường giáp, tỷ lệ rối loạn đường huyết tương lúc đói là 30,7% và tỷ lệ đái tháo đường là 8%.

SUMMARY: HYPERGLYCEMIA AT HYPERTHYROID PATIENTS

OBJECTIVES: to determine the frequency of diabetes mellitus and impaired fasting glucose at hyperthyroid patients and relative factors.

DESIGNS AND STUDY: cross-sectional study. 550 patients were recruited from MEDIC Medical Center - Hoa Hao from September 2003 to March 2004. The specimen that was the venous blood, was obtained after an overnight fasting (about 8 hours) and the diagnostic criteria of WHO (1998) was used.

RESULTS: The frequency of impaired fasting glucose was 30,7%. Diabetes mellitus was 8%. 37 patients (84,1%) need drugs and all of them response with oral hyperglycemic agents. There was relationship between diabetes and age, obesity and family history of Diabetes.

CONCLUSION: At hyperthyroid patients, impaired fasting glucose and diabetes mellitus were 30,7% and 8%, respectively.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Cường giáp (CG) là một bệnh lý nội tiết rất thường gặp. Hormon tuyến giáp làm tăng hoạt động chuyển hóa của toàn bộ tế bào của các mô cơ thể, ảnh hưởng trên chuyển hóa lipid, protid, glucid. Ở BN CG, hormon giáp gây rối loạn kiểm soát đường huyết có thể thúc đẩy đái tháo đường (ĐTĐ) tiềm ẩn thành ĐTĐ có triệu chứng.^{[12], [16]} Rối loạn đường huyết đói (RLĐHĐ) là một rối loạn xuất hiện trước bệnh ĐTĐ và có một ý nghĩa quan trọng trong việc theo dõi và tiên lượng bệnh. Nguy cơ biến chứng tim mạch trên người có RLĐHĐ cũng cao hơn người bình thường.^[19] Và nếu áp dụng chế độ dinh dưỡng chặt chẽ và luyện tập thể lực đúng phương pháp và thường xuyên thì có thể giảm được nguy cơ tiến triển từ RLĐHĐ đến ĐTĐ.^[16]

Sự khác biệt về tần suất lưu hành (TSLH) bệnh ĐTĐ giữa nhóm BN CG và cộng đồng đã được ghi nhận ở các quốc gia khác như Nhật bản năm 1992 (7,6% so với 3,9%, lần lượt)^[12] và Bangladesh năm 2002 (9,2% so với 2,3%-8,1%, lần lượt).^{[14], [15], [17], [18]} Tại Việt Nam, chúng tôi chưa ghi nhận được công trình nghiên cứu nào đề cập đến tình trạng tăng đường huyết ở BN CG nên không rõ TSLH bệnh ĐTĐ ở nhóm BN CG là bao nhiêu. Do đó để xác định TSLH bệnh ĐTĐ và RLĐHĐ ở BN CG, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Tăng đường huyết ở BN cường giáp” với những mục tiêu là xác định TSLH bệnh ĐTĐ và RLĐHĐ ở BN CG và mối tương quan giữa: tuổi, giới, tình trạng béo phì (BP), tiền căn gia đình ĐTĐ với tình trạng tăng đường huyết ở BN CG.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

Nghiên cứu cắt ngang, mô tả và phân tích với kỹ thuật chọn mẫu liên tiếp các BN có chẩn đoán cường giáp được điều trị tại phòng khám Nội Tiết của Trung Tâm Y Khoa MEDIC - Hòa Hảo từ tháng 9/2003 đến tháng 3/2004.

Không đưa vào nghiên cứu các BN đã được điều trị ổn định tình trạng CG; BN đang dùng thuốc ảnh hưởng đến kết quả đường huyết đói (ĐHĐ); BN bị mất nước nhiều do tiêu chảy, nôn ói; BN bị phù do suy tim, suy dinh dưỡng; phụ nữ mang thai; BN không thể đứng được...

Mẫu bệnh phẩm là máu tĩnh mạch được lấy vào lúc sáng sớm sau khi nhịn đói 8 giờ, đường huyết tĩnh mạch được đo bằng phương pháp so màu. Dựa vào tiêu chí chẩn đoán của WHO (1998): chẩn đoán ĐTĐ khi ĐHĐ của hai lần thử cách nhau 1 ngày đều ≥ 7 mmol/L; RLĐHĐ khi ĐHĐ $\geq 6,1$ mmol/L và < 7 mmol/L. Chẩn đoán béo phì dựa vào tiêu chuẩn của WHO (năm 2000) áp dụng cho người châu Á khi BMI ≥ 25 kg/m². Béo phì vùng bụng được chẩn đoán khi tỷ lệ vòng eo/vòng hông (VE/VM) $\geq 0,95$ ở nam và $0,85$ ở nữ (tiêu chuẩn châu Âu) hoặc khi chu vi vòng eo (VE) ≥ 90 cm ở nam và 80 cm ở nữ (tiêu chuẩn châu Á).

Dữ liệu gồm: tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, vòng eo, vòng hông và trị số ĐHĐ

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Epi-info 2002: phép kiểm ANOVA hoặc phép kiểm phi tham số, phép kiểm χ^2 và phép hồi quy Logistic với $p < 0,05$.

KẾT QUẢ

Có 550 BN CG được đưa vào nghiên cứu từ tháng 9/2003 - 3/2004

Đặc điểm lâm sàng của người cường giáp:

Mẫu nghiên cứu gồm 83 nam (15,1%) và 467 nữ (84,9%), nam/nữ là 1/5,6.

Số BN có tuổi đời từ 30 đến 60 tuổi chiếm tỷ lệ 77,1%.

Tuổi trung bình ở nhóm BN CG là $44,2 \pm 12,1$.

Giá trị trung bình của BMI (kg/m²) ở nhóm BN CG là $21,5 \pm 3,1$.

Giá trị trung bình của VE/VM ở nhóm BN CG là $0,81 \pm 0,07$.

Giá trị trung bình của VE (cm) ở nhóm BN CG là $73,1 \pm 8,9$.

TSLH rối loạn đường huyết đói và đái tháo đường ở BN CG:

Bảng 1: Tần suất lưu hành RLĐHĐ và ĐTĐ

Giới	ĐHĐ bình thường		RLĐHĐ		ĐTĐ	
	n	%	n	%	n	%
Nam (n=83)	46	55,4%	28	33,7%	9	10,8%
Nữ (n=467)	291	62,3%	141	30,2%	35	7,5%
Cộng (n=550)	337	61,3%	169	30,7%	44	8%

Có 37 BN CG có ĐTĐ (84,1%) cần dùng thuốc viên hạ đường huyết.

Bảng 2: Giá trị trung bình của các biến số ở BN CG có ĐHĐ bình thường, RLĐHĐ và ĐTĐ

Biến số	ĐHĐ bình thường	RLĐHĐ	ĐTĐ	p
Tuổi (năm)	$40,9 \pm 11,1$	$48,2 \pm 11,7$	$55 \pm 10,7$	0,000
BMI (kg/cm ²)	$21,1 \pm 2,9$	$21,9 \pm 3,1$	$23,7 \pm 3,8$	0,000
VE/VM	$0,79 \pm 0,07$	$0,82 \pm 0,08$	$0,86 \pm 0,07$	0,000

Vòng eo (cm)	71,1 ±8,5	74,9 ±8,8	80,4 ±7,8	0,000
ĐHĐ (mmol/L)	5,3 ± 0,5	6,7 ± 0,7	10,8 ±4,5	0,000

Mối tương quan giữa tuổi, giới, tình trạng BP và tiền căn gia đình ĐTĐ với tình trạng tăng đường huyết ở BN CG

Tuổi: Tần suất lưu hành ĐTĐ ở nhóm BN CG dưới 40 tuổi là 1,5% và từ 40 trở lên là 11,5%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,005$). Bệnh ĐTĐ bắt đầu xuất hiện ở BN CG có độ tuổi 33, tăng nhanh và chiếm tỷ lệ rất cao ở nhóm BN CG trên 70 tuổi (22,2%).

Giới: trong 44 BN CG có ĐTĐ, tỷ lệ nam/nữ là 1/3,9.

Tình trạng béo phì: Theo tiêu chuẩn phân loại béo phì toàn thân của WHO áp dụng cho Châu Á, TSLH bệnh ĐTĐ ở BN CG có béo phì toàn thân (18,5%) cao hơn so với nhóm BN CG không béo phì (6,6%) với tỷ số chênh OR=3,2 (khoảng tin cậy 95% là 1,6 - 6,6 với $p=0,001$).

Dựa vào VE/VM, TSLH bệnh ĐTĐ ở BN CG có béo phì vùng bụng (17,5%) cao hơn so với nhóm BN không béo phì (5,8%) với tỷ số chênh OR=4,0 (khoảng tin cậy 95% là 2 - 8,2 với $p=0,000$).

Dựa vào vòng eo, TSLH bệnh ĐTĐ ở BN CG có béo phì vùng bụng (16,7%) cao hơn so với nhóm BN CG không béo phì (5,9%) với tỷ số chênh OR=3,8 (khoảng tin cậy 95% là 1,9 - 7,8 với $p=0,000$).

Tiền căn gia đình ĐTĐ: Tỷ lệ BN CG có tiền căn gia đình ĐTĐ là 5,1% và tỷ lệ này chuyển thành 22,7% ở nhóm BN CG có ĐTĐ. Trong nhóm BN CG có ĐTĐ, số BN có tiền căn gia đình ĐTĐ là 35,7% và ở nhóm BN CG không ĐTĐ, tỷ lệ này là 6,2% với tỷ số chênh OR=8 (khoảng tin cậy 95% là 3,4 - 18,6 với $p=0,000$).

BÀN LUẬN

Tần suất lưu hành bệnh đái tháo đường và rối loạn đường huyết đói:

TSLH bệnh ĐTĐ trong nhóm BN CG là 8% cao hơn TSLH bệnh ĐTĐ ở nhóm BN CG tại Nhật Bản (7,6%) và thấp hơn TSLH bệnh ĐTĐ ở nhóm BN CG tại Bangladesh (9,2%). Sự khác biệt này có thể là do tiêu chí chẩn đoán ĐTĐ khác nhau, thời điểm tiến hành nghiên cứu (1992), dân tộc, địa dư khác nhau giữa hai nhóm nghiên cứu. Khi so với các nghiên cứu dịch tễ bệnh ĐTĐ trong cộng đồng tại thành phố Hồ Chí Minh và các địa phương khác của Việt Nam (TSLH bệnh ĐTĐ là 0,96% – 4%)^{[3], [4]} thì TSLH bệnh ĐTĐ ở BN CG trong nghiên cứu của chúng tôi (8%) cũng cao hơn đáng kể. Sự khác biệt giữa nhóm BN CG và cộng đồng này còn được ghi nhận tại Nhật Bản, TSLH bệnh ĐTĐ ở BN CG là 7,6% cao gấp đôi so với cộng đồng Nhật lúc bấy giờ (1992) là 3,8%.^[12] Tại Bangladesh (2002), TSLH bệnh ĐTĐ trên nhóm BN CG là 9,2%^[14] cao hơn khi so sánh với nông thôn và 8,1% ở thành thị).^{[15], [17], [18]}

Sự khác biệt về TSLH bệnh ĐTĐ ở nhóm BN CG so với cộng đồng có thể là do sự khác biệt về cơ mẫu giữa hai nhóm nghiên cứu cũng như sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng. Hormon tuyến giáp tăng cao ở BN CG gây rối loạn điều hòa đường huyết và có thể thúc đẩy ĐTĐ tiềm ẩn tiến triển thành ĐTĐ.^[6]

Tần suất lưu hành RLĐHĐ ở BN CG là 30,7% thật sự khá cao nếu so với nghiên cứu cộng đồng (2001) tại thành phố Long Xuyên là 4,7% và tại thành phố Hồ Chí Minh là 2,5%.^{[4], [7]} Và nếu xem RLĐHĐ là nguồn bổ sung làm gia tăng TSLH bệnh ĐTĐ trong tương lai thì con số 30,7% này thật sự phải được quan tâm.

Sự khác biệt về TSLH bệnh ĐTĐ (8,0%) và RLĐHĐ (30,7%) ở BN CG còn được ghi nhận tại Bangladesh năm 2002 (trên nhóm BN Basedow là 11% và 54% và trên nhóm BN bướu giáp đa nhân hóa độc là 5% và 85%).^[14]

Tuổi: Tần suất lưu hành ĐTĐ ở BN CG dưới 40 tuổi là 1,5% và từ 40 tuổi trở lên là 11,5%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,005$). Kết quả này phù hợp với ghi nhận của Komiya I. (1,8% và 13,4%; lần lượt).^[12]

Đái tháo đường bắt đầu xuất hiện ở độ tuổi 33, tăng nhanh và chiếm tỷ lệ rất cao ở nhóm tuổi trên 70 (22,2%). Vì ĐTĐ là một bệnh mãn tính và diễn tiến âm thầm, nên tuổi càng cao TSLH bệnh ĐTĐ sẽ càng cao. Hơn thế nữa, tần suất lưu hành RLĐHĐ cũng tăng nhanh theo từng nhóm tuổi. Điều này có thể là do sự suy giảm dần chức năng sinh lý của tế bào β theo độ tuổi; tình trạng đề kháng insulin ngày càng tăng cùng với sự vận động thể lực ngày càng giảm khi tuổi tăng lên; những tiến bộ trong chăm sóc sức khỏe đã làm gia tăng tuổi thọ cộng đồng, kéo dài cuộc sống của BN; và tính chất cộng dồn của một bệnh mãn tính đã góp phần làm tăng TSLH bệnh ĐTĐ khi tuổi tăng lên. Ngoài ra, trên nhóm BN CG, thừa hormon tuyến giáp dai dẳng xảy ra trong một thời gian dài sẽ dẫn đến tình trạng giảm dung nạp glucose và thúc đẩy ĐTĐ tiềm ẩn tiến triển thành ĐTĐ.

Khi so sánh với nghiên cứu trong cộng đồng tại thành phố Long Xuyên năm 2001, TSLH bệnh ĐTĐ và RLĐHĐ trong mọi nhóm tuổi ở BN CG đều cao hơn.^[4] Ghi nhận này cho thấy rằng hormon tuyến giáp cao trong máu có thể gây rối loạn điều hòa đường huyết cho BN CG ở mọi lứa tuổi và góp phần quan trọng làm tăng TSLH bệnh ĐTĐ và RLĐHĐ so với cộng đồng. Đái tháo đường là một bệnh mãn tính và thường được phát hiện muộn và khi được phát hiện thì đã có một hoặc nhiều biến chứng trong cuộc sống. RLĐHĐ chính là yếu tố tiên đoán quan trọng cho ĐTĐ. Và nếu áp dụng chế độ tập luyện thể lực và ăn uống điều độ thì có thể làm chậm hoặc ngăn chặn quá trình tiến triển từ RLĐHĐ đến ĐTĐ.^[16] Kết hợp những dữ kiện trên, chúng tôi đề nghị nên đưa xét nghiệm đường huyết tương lúc đói vào nhóm xét nghiệm thường quy cho BN cường giáp.

Giới: TSLH bệnh ĐTĐ trên BN nam CG là 10,8% cao hơn ở nữ CG là 7,5%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, tỷ lệ nam/nữ trong tổng số BN CG là 1:5,6 tăng lên ở nhóm BN CG có ĐTĐ, tỷ lệ này là 1:3,9. Nghiên cứu của Komiya I. và cs. ở Nhật cũng ghi nhận kết quả tương tự cho thấy rằng hormon tuyến giáp tác động lên khâu chuyển hóa đường huyết ở nam vượt trội hơn so với ở nữ.^[12]

Tình trạng béo phì: Ở nhóm BN cường giáp có béo phì, TSLH bệnh ĐTĐ là 16,7%-18,5% cao hơn hẳn khi so với nhóm BN CG không BP (5,8%-6,6%) ($p < 0,005$) với tỷ số chênh lệch cao ($OR = 3,2-4$). Như vậy ở BN CG, béo phì toàn thân và béo phì vùng bụng có giá trị tiên đoán quan trọng cho ĐTĐ típ 2. TSLH bệnh ĐTĐ cao hơn ở nhóm BN có BMI, tỷ lệ VE/VM, VE cao.^{[5], [10]} Quá cân và béo phì, đặc biệt là béo phì vùng bụng có ảnh hưởng rõ rệt đến TSLH bệnh ĐTĐ típ 2.^{[8], [13]} Như vậy, ngoài yếu tố thừa hormon tuyến giáp thì BP chính là yếu tố tiên đoán quan trọng cho ĐTĐ ở BN CG. Điều này khá phù hợp với nhận định của Gonzalo MA và cs. năm 1996 khi cho rằng dung nạp glucose bị ảnh hưởng không đáng kể ở người CG có cân nặng bình thường, khi cân nặng tăng lên sẽ hiện diện tình trạng đề kháng insulin.^[9]

Tiền căn gia đình ĐTĐ : Trên thực tế, người ta ghi nhận BN ĐTĐ típ 2 có tiền căn gia đình bị ĐTĐ chiếm 25%-50% tùy theo nghiên cứu và tùy theo chủng tộc.^{[11], [20]} Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN CG có tiền căn gia đình ĐTĐ là 5,1% và tỷ lệ này chuyển thành 22,7% ở nhóm BN CG có ĐTĐ típ 2. Tỷ lệ này (22,7%) tương tự như nhận xét ở nhóm BN CG có ĐTĐ típ 2 tại Nhật năm 1992 (tiền căn gia đình ĐTĐ là 26,5%)^[12] và ở nhóm BN ĐTĐ típ 2 tại thành phố Hồ Chí Minh năm 1998 (tiền căn gia đình ĐTĐ là 21,4%).^[1]

Tỷ số chênh về TSLH bệnh ĐTĐ ở hai nhóm có tiền căn gia đình ĐTĐ và không có tiền căn gia đình ĐTĐ là $OR=8$ (khoảng tin cậy 95% từ 3,4 đến 18,6 với $p=0,000$) cho thấy rằng ĐTĐ típ 2 ở BN CG cũng liên quan với yếu tố gia đình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Huỳnh Tấn Đạt, Nguyễn Thy Khuê (2000), *Khảo sát một số chỉ số nhân trắc học ở BN đái tháo đường típ 2*, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, thành phố Hồ Chí Minh.
2. Phạm Đình Lưu (2000), *Sinh lý học Y khoa*, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, TP. Hồ Chí Minh, tr. 12-99.
3. Mai Thế Trạch (1997), “Nhận xét về một vài thay đổi lâm sàng và nghiên cứu trong bệnh đái tháo đường ở nước ta trong vòng 30 năm qua”, *Tạp chí Y học - Chuyên đề nội tiết*, Đại học Y Dược TP. HCM tập 2, tr. 4-10.
4. Phạm Đình Tuấn, Nguyễn Thy Khuê (2003), “Khảo sát tỉ lệ đái tháo đường trong cộng đồng dân cư thành phố Long Xuyên, tỉnh An Giang”, *Tạp chí Y học - Chuyên đề nội tiết*, Đại học Y Dược TP. HCM tập 7(1), tr.14-19.
5. Braverman LE, Utiger RD (1996), *Werner and Ingbar's The Thyroid – A fundamental and Clinical Text*, Lippincott – Raven, Philadelphia – New York, pp. 687-695.
6. Bullock J, Boyle J, Wang MB (1995), *Physiology - National Medical series for independent study, 3rd edition*, pp. 527-532.
7. Duc Son LN, Kusama K, Hung NT, Loan TT, Chuyen NV, Kunii D, Sakai T, Yamamoto S (2004), “Prevalence and risk factors for diabetes in Ho Chi Minh City, Vietnam”, *Diabet Med.* Vol. 21(6), pp. 652.
8. Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, Peppas T, Skliros E, and Pappas S (2002), “Prevalence, and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece”, *Medical Exit Poll Research in Salamis* (Medical express 2002). <http://www.pubmedcentral>
9. Gonzalo MA, Grant C, Moreno I, Garcia FJ, Suarez AI, Herrera-Pombo JL, Rovira A (1996), “Glucose tolerance, insulin secretion, insulin sensitivity and glucose effectiveness in normal and overweight hyperthyroid women”, *Clin Endocrinol*, vol.45(6), pp. 689-697. [Abstract]
10. Grievink L, Alberts JF, O'Neil J, Gerstenbluth I (2004), “Waist circumference as a measurement of obesity in the Netherlands Antilles; associations with hypertension and diabetes mellitus”, *Eur J Clin Nutr*, vol. 58, pp. 1159-1165. [Abstract]
11. Hong CY, Chia KS, Hughes K, Ling SL (2004), “Ethnic differences among Chinese, Malay and Indian patients with type 2 diabetes mellitus in Singapore”, *Singapore Med J*, vol. 45(4), pp. 154-160.
12. Komiya I, Takasu N, Yamada T, Ohara N, Ootsuka H, Ota M, Fukushima H, Sekikawa A, Tominaga M, Sasaki H (1992), “Studies on the association of NIDDM in Japanese patients with hyperthyroid Graves' disease”, *Horm Res*, vol. 38, pp. 264-268.
13. Overweight, Obesity, and Health Risk: a Review of the Evidence. <http://www.coloradohealthsite.org/CHNReports/obesityandhealth.html>
14. Paul DT, Mollah FH, Alam MK, Fariduddin M, Azad K, Arslan MI (2004), “Glycemic status in hyperthyroid subjects”, *Mymensingh Med J*, vol. 13(1), pp. 71-75.
15. Rahim MA (2002), “Diabetes in Bangladesh: prevalence and determinants. Institute of General Practice and Community Medicine”, *Faculty of Medicine*, University of Oslo, Norway.
16. Rao SS, Disraeli P, McGregor T (2004), “Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose”, *American Family Physician*, vol. 69(8), pp. 1961-1968.
17. Sayeed MA, Hussain MZ, Banu A, Rumi MA, Azad Khan AK (1997), “Prevalence of diabetes in a suburban population of Bangladesh”, *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 34(3), pp. 149-155. [Abstract]
18. Sayeed MA, Mahtab H, Khanam PA, Latif ZA, Keramat SMA, Banu A, Ahren B, Khan AKA (2003), “Diabetes and Impaired Fasting Glycemia in a Rural Population of Bangladesh”, *Diabetes Care*, vol. 26, pp. 1034-1039.
19. Schaan BDA, Gus EHI (2004), “Cardiac risk profile in diabetes mellitus and Impaired fasting glucose”, *Rev. Saúde. Pública*, vol. 38(4), pp. 1-7.

20. Vadheim CM, Rotter JI (1992), *International textbook of diabetes mellitus*, John Wiley & Sons Ltd, pp. 31-98.