

Elżbieta Kozek

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Choroba wieńcowa u chorych na cukrzycę — odrębności kliniczne

Coronary heart disease in diabetics — clinical peculiarities

## STRESZCZENIE

Choroba niedokrwienna serca związana z przedwczesnym rozwojem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych jest najczęstszym powikłaniem cukrzycy. Obecność cukrzycy i choroby niedokrwiennej zwiększa około 2–3-krotnie ryzyko zgonu u mężczyzn i aż 3–5-krotnie u kobiet. U chorych na cukrzycę typu 2 często już w chwili jej zdiagnozowania występują powikłania o charakterze miażdżycy, w tym choroba wieńcowa. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca wiąże się zarówno z klasycznymi czynnikami ryzyka, jak i ze specyficznymi czynnikami zależnymi od cukrzycy, co wielokrotnie zwiększa całkowite zagrożenie. Do charakterystycznych dla cukrzycy typu 2 czynników ryzyka miażdżycy oraz chorób serca i naczyń należą: otyłość centralna, insulinooporność i hiperinsulinemia, zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy, dyslipidemia. Czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej jest także hiperglikemia. Charakterystycznym dla cukrzycy wskaźnikiem ryzyka miażdżycy jest mikroalbuminuria. Metaboliczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej tworzą zespół metaboliczny zdefiniowany ostatnio przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). U chorych na cukrzycę typu 1 główną przyczyną zwiększonej zapadalności i śmiertelności sercowej jest nefropatia cukrzycowa. Zmiany miażdżycowe w naczyniach wieńcowych w cukrzycy są bardziej rozległe i cechują się szybką progresją. Choroba

wieńcowa często przebiega nietypowo i zazwyczaj towarzyszy jej niewydolność krążenia. W leczeniu choroby niedokrwiennej u chorych na cukrzycę znajdują zastosowanie leki i procedury inwazyjne takie, jak u chorych bez cukrzycy. Ze względu na to, że zagrożenie rozwojem choroby niedokrwiennej i śmiertelność z przyczyn sercowych u chorych na cukrzycę ulega zwielokrotnieniu, należy w tej grupie chorych stosować wczesną i intensywną diagnostykę, a także kompleksowe postępowanie prewencyjne i terapeutyczne.

**Słowa kluczowe:** choroba wieńcowa, cukrzyca, czynniki ryzyka choroby wieńcowej, pierwotna i wtórna prewencja, leczenie ostrego zawału serca u chorych na cukrzycę

## ABSTRACT

Ischaemic heart disease associated with premature coronary atherosclerosis is the most frequent complication of diabetes mellitus. The combination of diabetes and ischaemic heart disease causes a 2–3-fold increase of mortality risk among men and 3–5-fold among women. In patients with diabetes type 2 atherosclerotic complications, including coronary heart disease are present at the time of diabetes detection. The development of ischaemic heart disease is associated both with classical coronary risk factors and diabetes-related specific factors, which markedly increases global risk. Typical risk factors leading to atherosclerosis and cardiovascular diseases in type 2 diabetes include central obesity, insulin resistance and hyperinsulinemia, coagulation and fibrinolysis disorders, dyslipidemia. Hyperglycemia is also a coronary risk factor. Microalbuminuria is a characteristic atherosclerotic risk factor in diabetes.

Adres do korespondencji: dr med. Elżbieta Kozek  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych  
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
tel. (0 12) 421 38 72, e-mail: ela\_kozek@yahoo.com  
Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4, 197–211  
Copyright © Via Medica  
Nadesłano: 15.11.02      Przyjęto do druku: 15.12.02

**Metabolic coronary risk factors form a metabolic syndrome recently defined by the WHO. In patients with diabetes type 1 diabetic nephropathy is a major cause of increased morbidity and mortality due to cardiovascular diseases. Coronary atherosclerosis in diabetes is more extensive and progresses rapidly. Coronary heart diseases in diabetics is frequently atypical and usually associated with heart failure. Coronary heart disease in diabetics is treated with the same agents and invasive procedures as in non-diabetics. As the risk of coronary heart diseases and cardiovascular mortality is higher in diabetics such patients should undergo early and aggressive diagnostic procedures, and comprehensive prevention and therapy.**

**Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus, coronary risk factors, primary and secondary prevention, treatment of acute myocardial infarction in diabetics**

## Wstęp

Najczęstszym powikłaniem cukrzycy i główną przyczyną zwiększonej śmiertelności są choroby układu sercowo-naczyniowego, głównie choroba niedokrwienna serca (CHNS) spowodowana przedwczesnym rozwojem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [1]. Szacuje się, że z powodu CHNS umiera ponad 50% chorych na cukrzycę. Obecność cukrzycy i CHNS zwiększa 2–3-krotnie ryzyko zgonu u mężczyzn i aż 3–5-krotnie u kobiet [2–6]. Przeprowadzone przez 20 lat badania pielęgniarek amerykańskich potwierdziły, że obecność cukrzycy dramatycznie zwiększa u kobiet ryzyko śmiertelności całkowitej i wywołanej CHNS [7]. Badania populacyjne wykazały, że ryzyko śmierci sercowej w grupie chorych na cukrzycę, którzy nie przeżyli zawału serca, jest podobne, jak u chorych bez cukrzycy po przebytym zawałe. Obecność cukrzycy jest zatem czynnikiem ryzyka o sile działania równej wcześniej rozpoznanej chorobie wieńcowej [8].

Obecnie, obok hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, niskiego stężenia cholesterolu frakcji HDL oraz wieku, cukrzycę uznano za jeden z głównych czynników ryzyka chorób serca i naczyń. Spośród pacjentów z CHNS aż 20–30% ma cukrzycę, a u około 3/4 chorych na cukrzycę występuje choroba niedokrwienna serca. Stwierdzono także zwiększoną zachorowalność i śmiertelność z powodu CHNS u chorych z nietolerancją glukozy [5]. Ze względu na częstość cukrzycy typu 2 w populacji, skala jej powikłań naczyniowych dominuje, należy

jednak podkreślić, że również u chorych na cukrzycę typu 1, zwłaszcza powikłaną nefropatią cukrzycową, CHNS jest główną przyczyną zwiększonej śmiertelności.

Choroba niedokrwienna u chorych na cukrzycę ma specyficzną patogenezę i przebieg kliniczny.

## Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej w cukrzycy

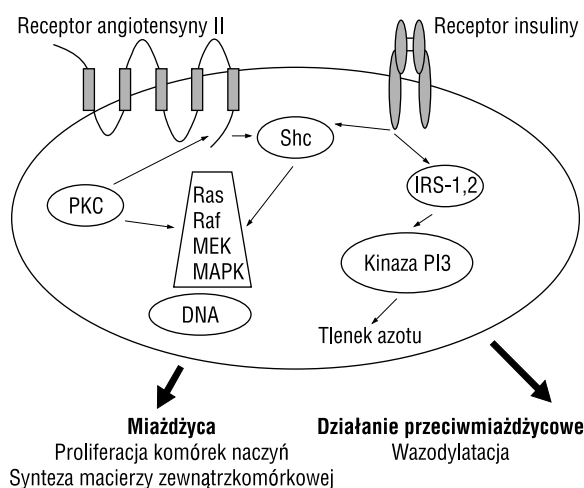
Rozwój cukrzycy typu 2 jest procesem wieloletnim i powolnym, w którym narastająca insulinooporność i zaburzenia wydzielania insuliny wiele lat wyprzedzają wystąpienie zaburzeń metabolizmu glukozy. Stan ten nazywa się przedcukrzycowym (*pre-diabetes*). U pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 bardzo często występują powikłania o charakterze makroangiopatii, szczególnie CHNS, dlatego należy sądzić, że stan przedcukrzycowy ma istotne znaczenie w patogenezie miażdżycy i choroby wieńcowej związanej z cukrzycą [9]. U chorych w okresie przedcukrzycowym często występuje zespół metabolicznych czynników ryzyka CHNS, u podstawy których znajdują się insulinooporność i zaburzenia sekrecji insuliny, prowadzące do hiperinsulinemii [10–14]. Do zespołu metabolicznych czynników ryzyka miażdżycy należą ponadto: otyłość wisceralna, cechująca się nagromadzeniem tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzusznie, nadciśnienie tętnicze, hipertriglicydemia, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL i mikroalbuminuria (tab. 1). Obecność insulinooporności i zaburzeń tolerancji glukozy bądź cukrzycy oraz 2. z wyżej wymienionych czynników ryzyka według protokołu WHO pozwala rozpoznać zespół metaboliczny [15].

Na podstawie badań epidemiologicznych stwierdzono, że hiperinsulinemia stanowi niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca [16, 17]. Także u pacjentów z CHNS bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej hiperinsulinemia stanowi dodatkowy czynnik ryzyka. W fizjologicznych stężeniach insulina wykazuje działanie wazodylatacyjne i antyaterogenne, związane z aktywacją syntezy tlenu azotu w komórkach śródbłonna naczyniowego [17]. W warunkach insulinooporności synteza tlenu azotu ulega zahamowaniu, insulina pobudza wytwarzanie związków stymulujących mitogenezę oraz zwiększa się produkcja wolnych rodników tlenowych (ryc. 1).

Stwierdzanie miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca już podczas zdiagnozowania cukrzycy typu 2 może także sugerować, że w patogenezie miażdżycy i cukrzycy odgrywają rolę wspólne czynniki genetyczne i środowiskowe, bądź też ich kombinacja. Według

Tabela 1. Mechanizmy prowadzące do miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca w cukrzycy typu 2

Czynnik ryzyka	Prawdopodobny mechanizm
Hiperglikemia	Glikacja/oksydacja lipoprotein, macierzy ściany naczyniowej, kolagenu, wzrost diacyloglicerolu i kinazy białkowej C — stymulacja czynników wzrostowych, uszkodzenie śródbłonka naczyniowego, wzrost przepuszczalności ściany naczyń
Hiperinsulinemia	Wzrost macierzy naczyniowej, proliferacja miocytów
Hiperproinsulinemia	Wzrost stężenia PAI-1, wzrost stężenia małych gęstych LDL
Insulinooporność	
Dyslipidemia (↑ Tg, ↓ cholesterolu frakcji HDL, małe gęste LDL)	Aterogeneza
Otyłość wisceralna	Insulinooporność, dyslipidemia
↑ PAI-1	Upośledzenie fibrynolizy
↑ adhezji i agregacji płytek	Trombofilia
↑ Fb	Trombogeneza, aterogeneza
Stres oksydacyjny	Uszkodzenie śródbłonka naczyniowego, oksydacja lipidów, aterogeneza
Albuminuria, dysfunkcja nerek	Aterogeneza, nadciśnienie tętnicze, oksydacja lipidów
Neuropatia autonomiczna sercowo-naczyniowa	Nagła śmierć sercowa
Upośledzenie reaktywności naczyń	Skurcz naczyń, ischemia, nadciśnienie tętnicze
Subkliniczny stan zapalny	Aterogeneza, niestabilne zmiany miażdżycowe



Rycina 1. Mechanizm potencjalnego aterogennego działania insuliny w naczyniach; IRS — substraty receptora insuliny, kinaza PI3 — kinaza fosfatydyloinozytolu, MAPK — kinaza aktywująca mitogeny, PKC — kinaza białkowa C

hipotezy Sterna (*common soil*) cukrzyca typu 2 i miażdżycy mają wspólne podłoże genetyczne [18]. Wagenknecht i wsp. stwierdzili u rodzin chorych na

cukrzycę, że miażdżycy, wykrywana na podstawie oceny zwapnień w naczyniach wieńcowych metodą spiralnej tomografii komputerowej, jest obecna u około 80% rodzeństwa chorych na cukrzycę i tylko u 31% rodzeństwa osób bez cukrzycy [19]. Wykazane w tym badaniu 40-procentowe prawdopodobieństwo dziedziczenia daje podstawę do twierdzenia, że należy poszukiwać genów odpowiedzialnych zarówno za wystąpienie cukrzycy typu 2, jak i przedwczesnej miażdżycy.

Badania epidemiologiczne dotyczące różnych populacji, w tym chorych na cukrzycę, wykazują, że podwyższona glikemia jest ważnym czynnikiem ryzyka chorób naczyń, chociaż dla CHNS ryzyko związane z hiperglikemią jest niższe niż dla innych powikłań naczyniowych. Badanie *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* wykazało, że wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) o 1% zwiększa częstość retinopatii proliferacyjnej o 70%, proteinurii o 20% i epizodów wieńcowych o 10% [5]. W badaniu EPIC-Norfolk stwierdzono, że wzrost stężenia  $HbA_{1c}$  o 1% zwiększa ryzyko zgonów z powodu

CHNS o 30% [20]. Z kolei w *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) wykazano, że do najważniejszych czynników ryzyka zawału serca u chorych na cukrzycę typu 2 należą: cholesterol frakcji LDL, ciśnienie rozkurczowe, palenie tytoniu, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL i HbA<sub>1c</sub> [21].

Badania zależności śmiertelności z powodu CHNS od glikemii na czczo lub w teście tolerancji glukozy były od wielu lat przedmiotem dyskusji. Część z nich dostarczała dowodów, że zależność ta ma charakter liniowy, inne zaś sugerowały istnienie wartości progowych, powyżej których pojawia się zwiększone ryzyko CHNS [22]. W badaniu UKPDS wykazano, że niższa wartość glikemii na czczo w chwili włączenia do badania gwarantuje mniejsze ryzyko rozwoju powikłań w kolejnych latach [23]. Wiąże się to z faktem, iż wczesne wykrycie cukrzycy typu 2 warunkuje wcześniejsze w historii naturalnej choroby rozpoczęcie leczenia. W badaniu UKPDS dowiedziano także, że związek między stężeniem HbA<sub>1c</sub> a powikłaniami cukrzycy, w tym ryzykiem CHNS, ma charakter liniowy, chociaż są doniesienia krytykujące taką interpretację UKPDS [24].

Obserwacje fińskie wykazały, że u chorych na cukrzycę typu 2 dyslipidemia oraz hiperglikemia były czynnikami ryzyka CHNS, lecz znaczenie dyslipidemii było większe [25]. W badaniach *WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes* (WHO MSVDD) stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu, palenie tytoniu i proteinuria są czynnikami ryzyka zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w obu typach cukrzycy, natomiast podwyższenie glikemii na czczo zwiększa ryzyko śmiertelności i zawału serca u chorych na cukrzycę typu 2 [26]. Stwierdzono także związek między obecnością retinopatii a powikłaniami ze strony dużych naczyń. W ostatnio opublikowanych badaniach wykazano wzrost wskaźnika kalcyfikacji naczyń wieńcowych, będący wyznacznikiem zaawansowania miażdżycy w miarę narastania zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

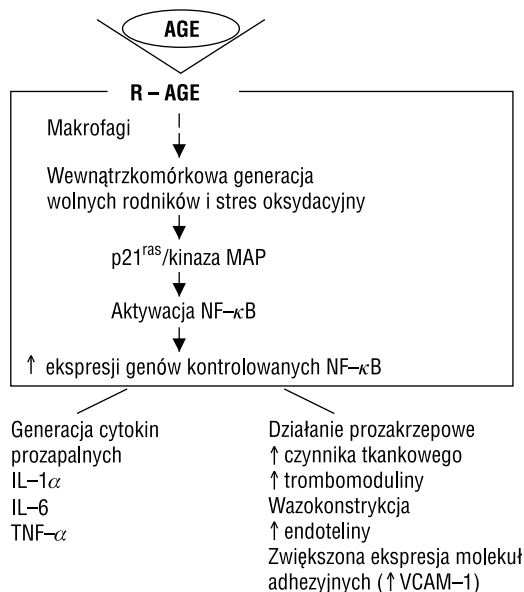
Rola hiperglikemii poposiłkowej w patogenezie makroangiopatii nadal jest przedmiotem dyskusji. Badania Hanefeldta po raz pierwszy dowiodły znaczenia hiperglikemii poposiłkowej ocenianej na podstawie oznaczenia glikemii w 2. godzinie testu tolerancji w rozwoju miażdżycy [27]. W badaniu DECODE wykazano, że glikemia powyżej 7,8 mmol/l w 2. godzinie testu tolerancji glukozy zwiększa ryzyko CHNS o 58%, podczas gdy glikemia na czczo powyżej 6,1 mmol/l — o 38% [28]. Również badania innych grup etnicznych wykazały wzrost relatywnego ryzyka (RR, *relative risk*) chorób serca i naczyń oraz śmier-

telności u kobiet i mężczyzn, gdy uwzględniono glikemię w 2. godzinie testu tolerancji w porównaniu z glikemią na czczo (w badaniu *Mauritius* odpowiednio RR: 2,3 dla mężczyzn i 2,6 dla kobiet w porównaniu z 1,3 i 1,4) [29]. W badaniu *Risk Factor in IGT for Atherosclerosis and Diabetes* stwierdzono związek pomiędzy grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej a glikemią w 2. godzinie testu tolerancji glukozy, symulującego glikemię poposiłkową [30]. Wpływ hiperglikemii poposiłkowej to nie tylko przewlekła toksyczność glukozy, ale także ostre uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, działanie prokoagulacyjne oraz możliwość wywoływania zaburzeń rytmu poprzez wpływ hiperglikemii poposiłkowej na wydłużenie odstępu QT i jego dyspersji.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) nie ma obecnie standaryzacji oznaczania glikemii poposiłkowej ani badań dotyczących wpływu regulacji glikemii poposiłkowej na rozwój powikłań cukrzycy. Istnieje zatem konieczność dalszych badań dotyczących tego problemu [31].

Wpływ hiperglikemii na aterosclerozę dokonuje się poprzez nieenzymatyczną glikację i glikooksydację białek i lipoprotein, poprzez zaburzenia metabolizmu lipidów, wpływ na śródbłonek i ścianę naczyniową oraz na układ krzepnięcia i fibrylizacji [32, 33].

Hiperglikemia aktywuje także szlak diacyloglicerol-kinaza białkowa C $\beta$  II między innymi w komórkach ściany naczyniowej i w mięśniu sercowym, co ma kluczowe znaczenie w patogenezie powikłań naczyniowych, tym również makroangiopatii [34]. Jednym ze skutków hiperglikemii jest uszkodzenie śródbłonna, prowadzące do zaburzenia jego funkcji w zakresie regulacji tonusu naczyniowego, regulacji wzrostu i hemostazy. Akumulacja końcowych produktów glikacji białek (AGE, *advanced glycation end-product*) w ścianie naczyń zwiększa ich sztywność, przyleganie lipidów oraz makrofagów, stymuluje wydzielanie czynników wzrostowych i proliferację miocytów. Ekspresji ulegają molekuly adhezyjne, co uruchamia kaskadę adhezji płytek krwi, leukocytów i monocytów do komórek śródbłonna. Nieenzymatyczna glikacja białek i wytwarzanie AGE powoduje także zmiany struktury macierzy zewnątrzkomórkowej, wywołuje odpowiedź immunologiczną i produkcję przeciwciał. Wzrasta również synteza fibronektyny i kolagenu IV. Glikacja części białkowej lipoprotein zmienia ich strukturę i metabolizm. Glikacja lipoproteiny LDL czyni ją podatną na oksydację i powoduje, że jest usuwana przez receptor zmiatający makrofagów, w wyniku czego powstają komórki piankowate. W komórkach piankowatych ulegają



**Rycina 2.** Rola końcowych produktów glikacji AGE (objaśnienia w tekście); NF-κB — czynnik jądrowy κB; kinaza MAP — kinaza aktywująca mitogeny

także akumulacji końcowe produkty glikacji. Glikacja lipoprotein HDL upośledza ich funkcję, jaką jest transport zwrotny cholesterolu.

Końcowe produkty glikacji białek, poprzez receptory na makrofagach, stymulują wewnątrzkomórkową generację wolnych rodników i stres oksydacyjny, zwiększają ekspresję molekuł adhezyjnych, stymulują uwalnianie cytokin — mediatorów stanu zapalnego istotnego w procesie miażdżycowym, a także działają prozakrzepowo [33, 34]. Na rycinie 2 schematycznie przedstawiono rolę końcowych produktów glikacji w rozwoju powikłań cukrzycy.

Wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego i zarazem czynnikiem ryzyka chorób serca i naczyń u chorych na cukrzycę typu 2 jest zwiększone wydalanie albuminy z moczem — mikroalbuminuria lub jawny białkomocz [35–37]. Mikroalbuminuria jest też wskaźnikiem uszkodzenia naczyń u chorych z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią bez cukrzycy. Stanowi ponadto wskaźnik i czynnik ryzyka progresji nefropatii cukrzycowej. Wykazano znaczne obniżenie przeżywalności chorych na cukrzycę typu 2 i mikroalbuminurię w porównaniu z chorymi bez mikroalbuminurii. Badania prospektywne dowiodły, że zwiększone ryzyko obejmuje już chorych z graniczną albuminurią, niespełniającą jeszcze kryteriów rozpoznania mikroalbuminurii.

Do charakterystycznych dla cukrzycy czynników ryzyka powikłań naczyniowych należy trombofilia cukrzycowa. Wśród związanych z układem hemostazy czynników ryzyka miażdżycy najważniejsze są:

podwyższone stężenie fibrynogenu, podwyższona aktywność czynnika tkankowego i VII oraz podwyższone stężenie i aktywność inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plazminogen-activator inhibitor-1*) [38]. Jedną z głównych przyczyn nadkrzepliwości w cukrzycy typu 2 są insulinooporność i hiperinsulinemia. Wykazano zależność między wydzielaniem prekursora insuliny-proinsuliny oraz produktów jej konwersji a poziomem oraz aktywnością PAI-1. Stwierdzono, że podwyższone stężenie insuliny i proinsuliny wiąże się ze wzrostem stężenia fibrynogenu i PAI-1 już w okresie przedcukrzycowym. Wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego jest podwyższony poziom czynnika von Willebranda, który koreluje z albuminurią [38].

U chorych na cukrzycę typu 2 stężenie cholesterolu frakcji LDL jest zazwyczaj prawidłowe, zmienia się natomiast fenotyp cząsteczek LDL — pojawiają się cząsteczki o zmienionym składzie zawierające więcej triglicerydów i podatne na oksydację — małe, gęste LDL [39].

Charakterystyczne dla cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego są hipertriglicerydemia i obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, które stanowią niezależne czynniki ryzyka choroby wieńcowej, przy czym ich znaczenie jest większe u chorych na cukrzycę niż w populacji bez cukrzycy.

W cukrzycy ulega zmianie także fenotyp lipoprotein HDL, co przyspiesza ich katabolizm i powoduje upośledzenie transportu zwrotnego cholesterolu z tkanek, w tym ściany naczyniowej. Upośledzeniu ulega również plejotropowe antyoksydacyjne działanie HDL.

Podwyższone stężenie homocysteiny jest uznanym czynnikiem ryzyka miażdżycy i zakrzepicy. Zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2 wykazano podwyższenie stężenia homocysteiny, a także jego związek z makroangioptią [40, 41]. Potwierdzenie tych związków w badaniach prospektywnych może uzasadniać postępowanie terapeutyczne suplementujące, foliany oraz witaminy B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>, zwłaszcza u chorych z albuminurią.

W ostatnich latach duże znaczenie przypisuje się obecności stanu zapalnego zarówno w patogenezie miażdżycy, jak również jako czynnika ryzyka ostrych epizodów wieńcowych. U chorych na cukrzycę typu 2, a także u chorych z zespołem metabolicznym stwierdzono wzrost stężenia białka C-reaktywnego — wskaźnika subklinicznego stanu zapalnego [42].

U chorych na cukrzycę typu 2 nadciśnienie tętnicze występuje 2–3-krotnie częściej niż w populacji bez cukrzycy i najczęściej wiąże się z insulinooporno-

ścią i hiperinsulinemią. W cukrzycy typu 1 najczęściej nadciśnienie towarzyszy nefropatii cukrzycowej.

Ryzyko wszystkich powikłań naczyniowych, w tym CHNS, związane z nadciśnieniem tętniczym, jest u chorych na cukrzycę większe niż w populacji bez cukrzycy. Podobnie jak u chorych bez cukrzycy czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych jest palenie tytoniu.

Główną przyczyną wysokiej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 1 jest równoczesne występowanie nefropatii cukrzycowej. Zjawisko to można wytłumaczyć częstym współistnieniem u chorych z mikroalbuminurią czy białkomoczem innych czynników ryzyka, jak: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, podwyższenie stężenia fibrynogenu i inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu oraz czynnika von Willebranda, zaburzenia funkcji płytek krwi. U chorych na cukrzycę typu 1 z mikroalbuminurią 2–3-krotnie wzrasta częstość CHNS, a śmiertelność rośnie około 5-krotnie.

Jak wykazały badania *Multiple Risk Factor Intervention Trial* ryzyko śmierci sercowej u chorych na cukrzycę zależy od liczby głównych czynników ryzyka, jednak w porównaniu z grupą bez cukrzycy ich wpływ jest znacznie większy [11]. Znaczenia kombinacji klasycznych czynników ryzyka śmiertelności sercowej oraz czynników specyficznych dla cukrzycy dowodzi też cytowane wyżej badanie WHO MSVDD. Stwierdzono w nim, że współistnienie czynnika związanego z cukrzycą — proteinurii — zwielokrotniało zagrożenie. Poza proteinurią skuteczność kontroli glikemii i obecność retinopatii wpływały na zwiększenie ryzyka CHNS [26].

Zatem u chorych na cukrzycę ryzyko CHNS wiąże się zarówno z klasycznymi czynnikami ryzyka, jak również z czynnikami zależnymi od cukrzycy, co znacznie zwiększa całkowite zagrożenie.

### **Choroba niedokrwienna serca w cukrzycy — odrębności kliniczne**

Zmiany miażdżycowe w cukrzycy, chociaż histologicznie identyczne w porównaniu z chorymi bez cukrzycy, są bardziej rozległe i cechują się szybką progresją [43]. Zmiany angiograficznie określane jako średnie, są często niestabilne i mogą ulegać pęknięciu, stanowiąc przyczynę ostrego epizodu wieńcowego, lub też ulegają progresji, prowadząc do krytycznego zwężenia naczynia. Nowoczesne metody z zastosowaniem tomografii komputerowej wykazują, że u chorych na cukrzycę miażdżycy występuje wcześniej i częściej cechuje się obecnością zwapnień w naczyniach wieńcowych [44, 45]. Stwierdzono tak-

że związek kalcyfikacji naczyń wieńcowych i epizodów wieńcowych oraz zależność między zaawansowaniem tych zmian a obniżeniem zmienności rytmu serca — wskaźnika neuropatii autonomicznej sercowo-naczyniowej [46]. Badania koronarograficzne i autoptyczne wykazały, że u chorych na cukrzycę częściej występują choroba dwu- i trójnaczyńowa, jak również zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Charakterystyczne dla cukrzycy są też rozsiane zmiany miażdżycowe w małych naczyniach śródściennych.

U chorych na cukrzycę mogą występować wszystkie kliniczne postaci choroby niedokrwiennej serca. Dominuje pogląd, że w tej grupie pacjentów częściej występuje asymptotyczne niedokrwienie mięśnia sercowego, chociaż według niektórych autorów nie ma na to dowodów [47–50]. W badaniach Ditchburn i wsp. wykazano, że u chorych na cukrzycę i CHNS ryzyko asymptotycznego niedokrwienia jest większe niż u chorych bez cukrzycy (odpowiednio częstość cichego niedokrwienia wynosiła 34% i 19%) [47]. Rozpoznanie choroby wieńcowej jest wówczas możliwe na podstawie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej, 24–48 godzin monitorowania EKG, echokardiografii obciążeniowej, badań scyntygraficznych, tomografii komputerowej (w tym tomografii metodą emisji pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed*) oraz pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) bądź koronariografii.

W tabelach 2 i 3 przedstawiono charakterystykę kliniczną choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę oraz wskazania do diagnostyki kardiologicznej.

U chorych na cukrzycę za przyczynę klinicznie asymptotycznych postaci choroby wieńcowej uważa się neuropatię układu autonomicznego sercowo-naczyniowego [48, 50]. Neuropatia unerwiająca serce włókien przywspółczulnych powoduje ponadto względne zwiększenie napięcia układu współczulnego, będące przyczyną tachykardii spoczynkowej, braku adaptacji układu krążenia podczas wysiłku oraz nadmiernego obkurczania naczyń wieńcowych. Neuropatia układu współczulnego jest z kolei przyczyną niedociśnienia ortostatycznego. Obniżenie u chorych na cukrzycę zmienności rytmu serca w zapisie holterowskim lub w testach pozwalających zdiagnozować neuropatię sercowo-naczyniową stanowi czynnik ryzyka groźnych arytmii komorowych [48]. Stwierdzono także związek między neuropatią autonomiczną a wydłużeniem odstępu QTc, a także jego dyspersją w zapisie EKG u chorych na cukrzycę. Wydłużenie odstępu QTc u chorych na cukrzycę typu 1 zwiększa ryzyko zgonu [51, 52].

**Tabela 2. Choroba wieńcowa w cukrzycy — cechy charakterystyczne**

<p>Wczesne zmiany miażdżycowe, zwapnienia w <i>intimie</i> i <i>medii</i></p> <p>Rozległe zmiany miażdżycowe, często rozsiane, o szybkiej progresji</p> <p>Zmiany angiograficznie określane jako średnie często niestabilne</p> <p>Często choroba dwu- i trójnaczyńowa</p> <p>Częściej niedokrwienie asymptomatyczne</p> <p>Wpływ neuropatii autonomicznej sercowo-naczyniowej (tachykardia spoczynkowa, obkurczenie naczyń wieńcowych, zniesienie wczesnych objawów niedokrwienia, niedociśnienie ortostatyczne, ryzyko arytmii, brak adaptacji do wysiłku) na obraz kliniczny</p> <p>Wydłużenie odstępu QT i jego dyspersji</p> <p>Współistnienie kardiomiopatii cukrzycowej i niewydolności krążenia</p>
<p>Cechy zawału serca u chorych na cukrzycę</p> <p>Bezbólowa postać</p> <p>Zawał często powikłany niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogenym</p> <p>Częste współistnienie ostrych zaburzeń metabolicznych</p> <p>2–3-krotnie większa śmiertelność wczesna i późna w zawałe, u kobiet 6-krotnie większa</p>

**Tabela 3. Diagnostyka kardiologiczna w cukrzycy — wskazania i metody badań**

<p>Zmiany w EKG spoczynkowym</p> <p>Obecność miażdżycy naczyń o innej niż wieńcowa lokalizacji</p> <p>Siedzący tryb życia, wiek powyżej 35 lat</p> <p>Dwa lub więcej czynników ryzyka miażdżycy</p> <p>Albuminuria</p>
--

**Badania:** próba wysiłkowa, echokardiografia obciążeniowa, scyntygrafia perfuzyjna, tomografia komputerowa (SPECT, *single photon emission computed tomography*, PET, *positron emission tomography*), koronarografia

U chorych z neuropatią autonomiczną sercowo-naczyniową ryzyko nagłej śmierci sercowej jest zatem większe niż u chorych bez neuropatii [53, 54]. Z ostatnio opublikowanych badań prospektywnych wynika, że obecność neuropatii sercowo-naczyniowej jest niezależnym i silniejszym od cichego niedokrwienia wskaźnikiem określającym ryzyko nagłego zgonu sercowego (relatywne ryzyko u osób z neuropatią autonomiczną — 4,16) [54].

Nietypowe odczuwanie niedokrwienia serca może być u chorych na cukrzycę przyczyną nietypowych objawów zawału serca, w tym postaci bezbó-

lowej, co opóźnia rozpoznanie i podjęcie leczenia. Zazwyczaj w tych przypadkach dominują powikłania zawału, przede wszystkim niewydolność krążenia. Obraz kliniczny cechuje wystąpienie lub nasilenie objawów niewyrównania cukrzycy, z ketozą i kwasicą ketonową włącznie. U chorych na cukrzycę i chorobę wieńcową rokowanie jest znacznie gorsze. Śmiertelność przedszpitalna, a także wczesna i późna z powodu zawału jest 2–3-krotnie większa niż w populacji ogólnej, a w odniesieniu do kobiet nawet 6-krotnie większa [55, 56].

U chorych na cukrzycę około 5-krotnie częściej występuje niewydolność krążenia i wstrząs kardiogeny, mimo że obszar zawału jest podobny jak u osób bez cukrzycy [55, 56]. Przyczyną tego zjawiska może być współistnienie specyficznego dla cukrzycy uszkodzenia *miocardium* — kardiomiopatii cukrzycowej. Także współistnienie nadciśnienia tętniczego, dysfunkcji układu autonomicznego i większa rozległość zmian miażdżycowych sprzyjają ostrym powikłaniom hemodynamicznym. U chorych na cukrzycę zawał serca jest bardziej rozległy i częściej występują powikłania. Charakterystyczne dla cukrzycy jest też występowanie zawału jako powikłania innej ostrej choroby, na przykład zabiegu operacyjnego lub kwasicy cukrzycowej. U chorych na cukrzycę częściej też dochodzi do powtórnego zawału.

Chorzy na cukrzycę, w porównaniu z populacją bez cukrzycy, częściej wykazują niewydolność krążenia [57, 58]. W badaniu Framingham wykazano 2-krotny wzrost występowania zastoinowej niewydolności krążenia u mężczyzn i 5-krotny wzrost u kobiet chorych na cukrzycę. Na podstawie obserwacji ponad 9500 chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono, że po uwzględnieniu wieku, czynnikami ryzyka zastoinowej niewydolności krążenia były: czas trwania cukrzycy, obecność choroby wieńcowej, nadciśnienie tętnicze oraz leczenie insuliną. U chorych na cukrzycę zastoinowa niewydolność krążenia, której nie towarzyszy miażdżycowa choroba naczyń wieńcowych, może się wiązać z kardiomiopatią cukrzycową.

### Leczenie choroby niedokrwiennej serca w cukrzycy

Postępowanie w przypadku zawału serca u chorych na cukrzycę jest podobne jak u chorych bez cukrzycy (tab. 4). Wykazano, że leczenie trombolityczne, lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym i leczenie przeciwplatekowane redukuje 5-letnią śmiertelność u chorych na cukrzycę do wartości zbliżonej do śmiertelności u chorych bez cukrzycy nieotrzymujących takiego leczenia [55].

**Tabela 4. Postępowanie w ostrym okresie zawału serca w cukrzycy**

- Pierwotna angioplastyka wieńcowa (z zastosowaniem stentów i inhibitorów receptorów płytkowych GP II b/III a) alternatywa — leczenie fibrynolityczne (leczenie kombinowane: fibrynliza (mała dawka rt-PA), następnie angioplastyka?)
- Lek  $\beta$ -adrenolityczny
- Inhibitor konwertazy angiotensyny
- Statyna
- Insulina *i.v.* w pompie infuzyjnej (równocześnie wlew glukozy *i.v.* oraz elektrolity -K, Mg)

### 1. Leczenie fibrynolityczne

Największe korzyści leczenia fibrynolitycznego dotyczą grup wysokiego ryzyka, do których zaliczają się chorzy na cukrzycę [59, 60]. Jak wykazało badanie *Survival and Ventricular Enlargement*, sama obecność cukrzycy zmniejsza prawdopodobieństwo wdrożenia leczenia fibrynolitycznego [59]. Przyczyną tego zjawiska może być nietypowość i opóźnione występowanie objawów zawału serca w cukrzycy. Zwraca się także uwagę na wpływ doustnych leków stymulujących wydzielanie insuliny na zapis EKG i możliwość zmniejszania amplitudy uniesienia odcinka ST i załamka T, co obniża wartość diagnostyczną EKG.

U chorych na cukrzycę bezpośrednia skuteczność fibrynolizy oceniana angiograficznie jest podobna jak u chorych bez cukrzycy, częściej jednak występuje nawrót niedokrwienia. Z analizy kilku dużych badań dotyczących leczenia fibrynolitycznego wynika, że mimo leczenia śmiertelność chorych na cukrzycę jest większa niż chorych bez cukrzycy, jednak z uwagi na wysokie zagrożenie chorych na cukrzycę, leczenie to w sumie jest korzystne. Z badań *Fibrinolytic Therapy Trialist Collaborative Group* wynika, że u chorych na cukrzycę zastosowanie fibrynolizy pozwoliło uratować 37 osób na 1000, podczas gdy u chorych bez cukrzycy 15 osób na 1000 [60].

U chorych na cukrzycę szybko działająca postać tkankowego aktywatora plazminogenu wykazuje większą skuteczność w zakresie reperfuzji niż streptokinaza.

U chorych na cukrzycę leczonych fibrynolitycznie ryzyko udaru mózgu i powikłań krwotocznych jest nieco większe. Nie stwierdzono natomiast zwiększenia ryzyka krwawienia związanego z obecnością retinopatii proliferacyjnej, nie stanowi ona więc przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego.

### 2. Leczenie inwazyjne

Cukrzyca nie stanowi przeciwwskazania do leczenia inwazyjnego metodą przezskórnej-śródnacyniowej koronaroplastyki (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) i wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych. W badaniu obejmującym chorych z ostrym zawałem serca leczonych PTCA nie stwierdzono, aby obecność cukrzycy pogarszała 30-dniowe rokowanie [61]. Z kolei w badaniu *Thrombolysis in Myocardial Infarction IIB* stwierdzono znamienne wyższą 6-tygodniową (11,6 vs. 4,7%), 1-roczną (18,0 vs. 6,7%) i 3-letnią (21,6 vs. 9,6%) śmiertelność w porównaniu z chorymi bez cukrzycy [59]. Według wyników ostatnich doniesień u chorych na cukrzycę z ostrym zespołem wieńcowym i przetrwałym uniesieniem ST leczeniem z wyboru jest pierwotna angioplastyka wieńcowa z zastosowaniem stentu i inhibitora receptorów płytkowych GP IIb/IIIa [62]. W badaniach porównawczych chorych na cukrzycę i bez cukrzycy stwierdzono, że pierwotna angioplastyka z implantacją stentu w ostrym zawałe serca była równie skuteczna w obu grupach, jednak odległe powikłania (zakrzep w stencie, wtórne epizody sercowo-naczyniowe) były częstsze u chorych na cukrzycę.

Z opublikowanych ostatnio analiz badań porównujących pierwotną angioplastykę wieńcową z dożylną fibrynlizą w ostrym zawałe serca wynika, że angioplastyka jest bardziej skuteczna i wiąże się z mniejszą śmiertelnością również u chorych na cukrzycę [63]. Prowadzi się także badania oceniające skuteczność leczenia kombinowanego: fibrynolizy z zastosowaniem małej dawki rt-PA, a następnie angioplastyki wieńcowej.

Obserwacja ponad 380 chorych na cukrzycę w ciągu 10 lat wykazała, że zastosowanie angioplastyki wieńcowej lub leczenia operacyjnego istotnie poprawiało przeżycie [64]. Należy jednak stwierdzić, że w tej grupie chorych częściej występuje restenoza, również w przypadku zastosowania stentów [65]. W badaniu ponad 360 chorych, u których implantowano stenty, cukrzyca okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka restenozy w stencie. Chorzy na cukrzycę wymagają zazwyczaj wszczepienia większej liczby pomostów aortalno-wieńcowych z powodu większej rozległości zmian. W świetle wyników badania *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* (BARI) leczenie operacyjne u chorych na cukrzycę poprawia odległe przeżycie w większym stopniu niż PTCA u chorych po zawałe serca z wielonaczyniowymi zmianami miażdżycowymi, a także u chorych leczonych wcześniej insuliną [66, 67]. W badaniu tym



nie uwzględniano postępu w dziedzinie angioplastyki (stenty, inhibitory receptora płytkowego IIb/IIIa). Dowiedziano także większych korzyści leczenia operacyjnego u chorych na cukrzycę, którym wszczepiono tętnicę piersiową wewnętrzną. W badaniu *Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation* (CABRI) u chorych na cukrzycę, leczonych zarówno operacyjnie, jak i metodą angioplastyki, stwierdzono przeszło 2-krotnie większą śmiertelność w porównaniu z chorymi bez cukrzycy, istotną dla leczonych PTCA [68]. W obecnie rozpoczętym badaniu BARI-II u chorych na cukrzycę typu 2 i stabilną chorobę wieńcową porównywane są leczenie inwazyjne i agresywna farmakoterapia z tradycyjną farmakoterapią. W badaniu tym będzie także uwzględniona rola insulinooporności i hiperinsulinemii w patogenezie powikłań naczyniowych, terapia lekami poprawiającymi insulinooporność i stymulującymi wydzielanie insuliny.

Według zaleceń *American Heart Association* u chorych na cukrzycę leczonych angioplastyką wieńcową są wskazane implantacja stentu i zastosowanie inhibitora receptora płytkowego GP IIb/IIIa, co zmniejsza potrzebę operacyjnej rewaskularyzacji [69, 70]. Z badania EPISTENT wynika, że zastosowanie inhibitora GP IIb/IIIa o 51% redukuje konieczność zabiegów rewaskularyzacyjnych u chorych na cukrzycę. Zaleca się także stosowanie leków przeciwplatekcyjnych: kwasu acetylosalicylowego oraz Ticlopidyny bądź Clopidogrelu.

Bardzo ważnym, chociaż często niedocenianym przez kardiologów, elementem terapii chorych leczonych inwazyjnie jest utrzymywanie idealnego wyrównania metabolicznego.

### 3. Optymalne wyrównanie cukrzycy w ostrym zawałe serca

Uzyskanie optymalnego wyrównania cukrzycy jest niezwykle istotne u chorych z ostrym zawałem serca. Aby osiągnąć normoglikemię i równocześnie zabezpieczyć chorego przed hipoglikemią, konieczne jest zastosowanie intensywnej insulinoterapii drogą dożylną za pomocą strzykawkowej pompy infuzyjnej (lub intensywnej insulinoterapii, w modelu 4–6 wstrzyknięć drogą podskórną) przy odpowiednim zabezpieczeniu kalorycznym (dieta, dożylny wlew glukozy) oraz monitorowaniu i uzupełnianiu elektrolitów [71]. Znaczenie wdrożenia insulinoterapii i wyrównania cukrzycy dla rokowania w ostrym zawałe serca udowodniono w badaniu DIGAMI [72, 73]. U chorych stosujących intensywną insulinoterapię początkowo dożylnie, następnie w modelu kilku

**Tabela 5. Pierwotna i wtórna prewencja choroby wieńcowej w cukrzycy**

Pierwotna	Wtórna
Zmiana stylu życia (dieta, aktywność fizyczna), redukcja nadwagi	Postępowanie jak w pierwotnej prewencji oraz:
Wyrównanie cukrzycy	Lek $\beta$ -adrenolityczny
Redukcja insulinooporności i hiperinsulinemii	Inhibitor konwertazy angiotensyny
Redukcja i leczenie innych czynników ryzyka	Statyna
Kwas acetylosalicylowy	

wstrzyknięć, stwierdzono znamiennej redukcję wczesnej i 3-letniej śmiertelności.

### 4. Prewencja choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę

W postępowaniu prewencyjnym i terapeutycznym należy uwzględnić konieczność oceny występowania czynników ryzyka chorób serca i naczyń już w chwili rozpoznania cukrzycy, a także ich zintegrowanego leczenia (tab. 5). W myśl zaleceń *European Diabetes Policy Group* (EDPG) [74] należy określić ryzyko jako przeciętne, jeśli występuje 1 czynnik ryzyka, wysokie — jeśli rozpoznano miażdżycę lub jeśli są obecne jakiegokolwiek 2 czynniki ryzyka, bardzo wysokie — jeśli rozpoznano miażdżycę oraz 1 czynnik ryzyka lub jeśli są obecne jakiegokolwiek 3 czynniki ryzyka. W przypadku wysokiego ryzyka w leczeniu hiperlipidemii, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego należy dążyć do poziomów uznanych za docelowe, w przypadku bardzo wysokiego ryzyka należy dążyć do poziomów, przy których występuje najniższe ryzyko. W ramach edukacji należy uświadomić pacjentowi ryzyko choroby wieńcowej i udaru mózgu od chwili rozpoznania cukrzycy oraz w szczególności zdecydowany sposób nakłaniać go do zaprzestania palenia tytoniu, korzystając z pomocy programów ułatwiających zerwanie z nałogiem oraz do zmiany stylu życia, z uwzględnieniem zmiany modelu odżywiania (dieta niskokaloryczna w przypadku nadwagi, niskotłuszczowa, z wyłączeniem cukrów prostych), a także do regularnej aktywności fizycznej dostosowanej do stanu układu krążenia.

Opublikowane w ostatnim roku wyniki badań prospektywnych dowiodły, że możliwa jest prewencja cukrzycy typu 2 przez intensywne wprowadzenie zmian stylu życia i redukcję nadwagi. Nadal otwarte jest pytanie, czy działania takie zapobiegają rozwo-

Tabela 6. Kryteria kontroli glikemii według *European Diabetes Policy Group, 1999*

	Małe ryzyko	Ryzyko miażdżycy	Ryzyko mikroangiopatii
HbA <sub>1c</sub> (standaryzacja wg DCCT) (% Hb)	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo/przed posiłkiem [mmol/l]	≤ 6,0	> 6,0	≤ 7,0
[mg/dl]	< 110	≥ 110	> 125
Samodzielne oznaczenie stężenia glukozy we krwi na czczo/przed posiłkiem [mmol/l]	≤ 5,5	> 5,5	> 6,0
[mg/dl]	< 100	≥ 100	≥ 110
Po posiłkach (szczyt) [mmol/l]	< 7,5	≥ 7,5	> 9,0
[mg/dl]	< 135	≥ 135	> 160

Na czczo stężenie glukozy we krwi włosniczkowej jest około 1,0 mmol/l (18 mg/dl) mniejsze niż w osoczu krwi żyłnej, natomiast po posiłkach — takie samo

jowi i progresji miażdżycy, często obecnej już w stanie przedcukrzycowym.

**Wyrównanie cukrzycy.** Celem leczenia według EDPG jest osiągnięcie wyrównania metabolicznego: glikemii na czczo ≤ 6,0 mmol/l w osoczu krwi żyłnej, a w samo-kontroli za pomocą glukometru glikemii ≤ 5,5 mmol/l we krwi włosniczkowej, natomiast po posiłkach < 7,5 mmol/l zarówno w krwi żyłnej, jak i włosniczkowej. Stężenie hemoglobiny glikowanej powinno być ≤ 6,5% [74]. W tabeli 6 przedstawiono zalecenia EDPG w odniesieniu do celów kontroli cukrzycy typu 2 dotyczących gospodarki węglowodanowej.

Mimo że w badaniach epidemiologicznych dowiedziono zależności hiperglikemii oraz chorób serca i naczyń, nie potwierdzono tego zjawiska w badaniach interwencyjnych. W badaniu *Diabetes Control and Complication Trial* stwierdzono wprawdzie redukcję epizodów wieńcowych o 41% u chorych na cukrzycę typu 1 stosujących intensywną insulinoterapię, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie [75]. W badaniu *Kumamoto Study* u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano istotną statystycznie redukcję epizodów sercowych o 56% w grupie stosującej intensywną insulinoterapię [76]. W badaniu UKPDS u chorych na cukrzycę typu 2 bez otyłości redukcja hiperglikemii na czczo i stężenia HbA<sub>1c</sub> uzyskana po podawaniu sulfonilomocznika lub insuliny nie spowodowała znamiennej redukcji chorób serca i naczyń [24, 77].

Ze względu na bezsporne znaczenie insulinoporności i hiperinsulinemii w patogenezie CHNS, w leczeniu cukrzycy należy uwzględnić postępowanie poprawiające insulinowrażliwość i redukujące hiperinsulinemię, na przykład leczenie dietetyczne w celu

zmniejszenia nadwagi oraz stosowną do stanu układu krążenia aktywność fizyczną. Skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii lekami z grupy tiazolidinonów, jak również metforminy wymaga oceny w wieloośrodkowych randomizowanych badaniach.

W cytowanym wyżej badaniu UKPDS u chorych otyłych leczonych metforminą stwierdzono istotną statystycznie redukcję występowania zdarzeń sercowych [77].

Równocześnie w badaniu UKPDS wykazano niekorzystne, zwiększające śmiertelność, efekty leczenia skojarzonego metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Obecnie, według Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, nie ma jednak podstaw do zaprzestania stosowania takiej kombinacji leków i aktualnie prowadzi się dalsze badania dotyczące bezpieczeństwa opisanej terapii.

**Leki β-adrenolityczne.** Korzystny wpływ leków β-adrenolitycznych w prewencji wtórnej został udowodniony w badaniach wieloośrodkowych [78–80]. U chorych na cukrzycę otrzymujących lek β-adrenolityczny redukcja wczesnej i późnej śmiertelności oraz ryzyka ponownych epizodów wieńcowych jest większa niż w populacji bez cukrzycy. W badaniu *Bezafibrate Infarction Prevention Study Group* wykazano 44-procentową redukcję ryzyka śmiertelności u chorych na cukrzycę stosujących lek β-adrenolityczny w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi leku z tej grupy [78]. Leki β-adrenolityczne redukują ponadto epizody cichego niedokrwienia i korzystnie wpływają na zmienność rytmu serca.

Zaleca się stosowanie leków β-adrenolitycznych kardioselektywnych, które mają mniejsze niekorzyst-

ne działanie metaboliczne. Ze względu na możliwość niekorzystnych działań metabolicznych leków  $\beta$ -adrenolitycznych leczenie cukrzycy i zaburzeń lipidowych należy odpowiednio modyfikować.

W ostatnio opublikowanych wynikach badań dotyczących wpływu leku  $\beta$ -adrenolitycznego „trzeciej generacji” na funkcję lewej komory stwierdzono korzystny efekt leczenia karwedilem [81]. Lek ten, poza działaniem blokującym receptory  $\beta$ , działa wazodylatacyjnie i poprawia wrażliwość na insulinę.

**Leki przeciwplatekcyjne.** Lekiem, którego korzystne efekty w prewencji wtórnej choroby wieńcowej, a u chorych na cukrzycę także w prewencji pierwotnej zostały udowodnione w badaniach wieloośrodkowych, jest kwas acetylosalicylowy. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca stosowanie u chorych na cukrzycę 75–325 mg kwasu acetylosalicylowego w postaci dojelitowej zarówno w prewencji wtórnej, jak i pierwotnej, jeżeli występują inne czynniki ryzyka miażdżycy [82, 83]. Metaanaliza 145 prospektywnych badań potwierdza skuteczność kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej CHNS. Również badanie *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* wykazało jego skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej CHNS w cukrzycy typu 1 i typu 2. Badanie *Hypertension Optimal Treatment*, obejmujące około 1500 chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze, wykazało skuteczność kwasu acetylosalicylowego w prewencji epizodów wieńcowych. Jego skuteczność w prewencji pierwotnej i wpływ na zmniejszenie ryzyka zawału serca wykazano w badaniu *U.S. Physicians Health Study*.

W żadnym z wymienionych badań nie stwierdzono istotnych powikłań krwotocznych spowodowanych stosowaniem tego leku w porównaniu z grupami kontrolnymi.

U chorych na cukrzycę mają także zastosowanie inne leki przeciwplatekcyjne, jak kłopidogrel, Tiklopidyna, a u chorych po angioplastyce wieńcowej inhibitory receptorów płytkowych GP IIb/IIIa.

**Inhibitory konwertazy angiotensyny.** Ze względu na częste występowanie dysfunkcji lewej komory u chorych na cukrzycę, zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) w ostrym zawału serca. W badaniu GISSI III, w grupie chorych z zawałem serca od 1 doby otrzymującej ACEI, stwierdzono redukcję śmiertelności w obu typach cukrzycy [84].

W cukrzycy ACEI są lekami pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego i w zapobieganiu progresji nefropatii cukrzycowej. W tabeli 7 przedstawiono wskazania do rozpoczęcia terapii

**Tabela 7. Wskazania do rozpoczęcia leczenia i docelowe wartości ciśnienia w terapii dorosłych chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze (American Diabetes Association, 2002)**

	Ciśnienie skurczowe	Ciśnienie rozkurczowe
Wartość docelowa [mm Hg]	< 130	< 80
Jeżeli zmiana stylu życia (maksymalnie 3 miesiące) nieskuteczna		
— rozpocząć farmakoterapię	130–139	80–89
Zmiana stylu życia + farmakoterapia	≥ 140	≥ 90

i docelowe wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę według ADA [85].

Niewydolność krążenia w cukrzycy jest wskazaniem do zastosowania ACEI, podobnie jak w populacji osób bez cukrzycy. Preferuje się inhibitory konwertazy, które działają nie tylko na systemowy układ angiotensyny, ale także hamują wytwarzanie angiotensyny i rozkład bradykininy w tkankach. Skuteczność ACEI w odniesieniu do redukcji epizodów wieńcowych i śmiertelności udowodniono także w badaniu MICRO-HOPE [86]. Wykazano również, że skuteczność inhibitorów ACE wiąże się nie tylko z efektem hipotensyjnym, ale także z bezpośrednim działaniem kardio- i naczynioprotekcyjnym.

W ostatnim okresie pojawiły się doniesienia o redukcji korzystnych efektów leczenia inhibitorami ACE przez kwas acetylosalicylowy. Analiza dużych wieloośrodkowych badań, w których stosowano leki z obu grup wykazuje, że efekt ten jest słaby, a kliniczne korzyści ACEI są niezależne od równoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego [87].

**Leczenie hipolipemizujące.** Kontrola lipidów i leczenie hipolipemizujące są niezbędne u chorych na cukrzycę [88]. Według ADA i *National Cholesterol Education Program* u chorych na cukrzycę w celu redukcji ryzyka rozwoju CHNS, a u osób z obecną CHNS w celu zapobieżenia jej progresji należy wdrażać intensywne leczenie czynników ryzyka, w tym dyslipidemii [88]. Ustalając docelowe wartości lipidów, cukrzycę należy traktować jako czynnik ryzyka równie silny, jak istniejące już powikłania naczyniowe. Docelowe wartości lipidów u dorosłych według ADA to obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do  $\leq 2,6$  mmol/l i obniżenie stężenia triglicerydów poniżej 1,7 mmol/l. Docelowa wartość cholesterolu frakcji

**Tabela 8. Docelowe wartości lipidów dla dorosłych chorych na cukrzycę (*American Diabetes Association, 2002*)**

Cholesterol frakcji LDL	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
Cholesterol frakcji HDL	M > 45 mg/dl (1,15 mmol/l) K > 55 mg/dl (1,40 mmol/l)
Triglicerydy	< 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Cholesterol nienależący do frakcji HDL (gdy Tg ≥ 200 mg/dl)	< 130 mg/dl (3,35 mmol/l)

HDL to ponad 1,15 mmol/l u mężczyzn i ponad 1,40 mmol/l u kobiet. U chorych ze stężeniem triglicerydów powyżej 2,3 mmol/l zaleca się wyliczenie wartości cholesterolu nienależącego do frakcji HDL (cholesterol całkowity minus HDL), którego wartość docelowa u chorych na cukrzycę wynosi poniżej 3,35 mmol/l.

Cele leczenia według ADA przedstawiono w tabeli 8.

Lekami pierwszego wyboru w leczeniu hipercholesterolemii są statyny. Ich korzystne działanie u chorych na cukrzycę udowodniono w randomizowanych badaniach wielośrodkowych 4S i CARE oraz HPS [89–91]. Wiąże się ono zarówno z efektem hipolipemicznym, jak i działaniem stabilizującym płytkę miażdżycową (poprawa funkcji śródbłonna, działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne) i przeciwzakrzepowym. W świetle ostatnio opublikowanych analiz wczesne wprowadzanie do leczenia preparatów statyn u chorych z ostrym zawałem serca powoduje zmniejszenie śmiertelności w pierwszym roku obserwacji [92]. U chorych z hipertriglicydemią postępowaniem pierwszego wyboru jest wyrównanie cukrzycy, a w razie utrzymywania się hipertriglicydemii — leczenie fibratem. Badanie *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS) wykazało, że u chorych na cukrzycę typu 2 fenofibrat zmniejsza postęp angiograficznie ocenianych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [93]. W ostatnio opublikowanych wynikach badania *Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention Study* (DALI) wykazano u chorych na cukrzycę typu 2 korzystne efekty w zakresie redukcji stężenia triglicerydów po zastosowaniu dużej dawki atorwastatyny w ciągu 30 tygodni [94]. Skuteczność takiego postępowania w odniesieniu do CHNS, a także bezpieczeństwo wymagają potwierdzenia w badaniach długoterminowych.

**Hormonalna terapia zastępcza u kobiet chorych na cukrzycę.** Zastosowanie i znaczenie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w prewencji pierwotnej i wtórnej CHNS u kobiet chorych na cukrzycę jest również przedmiotem dyskusji [95–98].

Wykazano, że estrogeny obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL, podwyższają HDL, obniżają stężenie lipoproteiny (a), działają antyoksydacyjnie, nasilają syntezę tlenu azotu, fibrylizę, mają efekt przeciwzapalny i antyproliferacyjny [95]. U kobiet chorych na cukrzycę istotne jest korzystne działanie estrogenów na insulinowrażliwość, między innymi poprzez wpływ na dystrybucję tkanki tłuszczowej i zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej [96]. Z drugiej jednak strony, zależnie od dawki, estrogeny mogą powodować wzrost stężenia triglicerydów, wzrost syntezy czynników prokoagulacyjnych, a także zwiększać syntezę metaloproteinaz, białka C reaktywnego i interleukiny 6. Związki te działają prozakrzepowo, mogą osłabiać płytkę miażdżycową i być przyczyną jej pęknięcia.

W badaniach randomizowanych nie potwierdzono korzystnego działania HTZ u kobiet w prewencji wtórnej CHNS. W badaniu *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS-I, HERS-II) u kobiet z udokumentowaną CHNS leczonych ciągłą skojarzoną HTZ stwierdzono wzrost ryzyka epizodów wieńcowych [98]. Ostatnio przerwano część badania *Women Health Initiative* (WHI), obejmującą kobiety stosujące przez 5 lat ciągłe skojarzone leczenie estrogenami (estrogeny skoniungowane 0,625 mg) i progestagenami (octan medroksyprogesteronu 2,5 mg) [99], między innymi ze względu na wzrost ryzyka CHNS, udaru mózgu oraz powikłań zakrzepowych. W obu prezentowanych badaniach stosowano leczenie skojarzone z użyciem skoniungowanych estrogenów końskich, stanowiących mieszninę estrogenów o różnej sile biologicznego działania, co nie pozostaje bez znaczenia. W badaniu *Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial* (EPAT) z zastosowaniem 17- $\beta$  estradiolu stwierdzono znamiennej redukcję zaawansowania miażdżycy, wyrażoną zmniejszeniem grubości *intimy* i *medii* w tętnicy szyjnej [99], podczas gdy leczenie skojarzone  $\beta$ -estradiolem i progestagenem nie dało takiego efektu. Obecnie *American Heart Association* na podstawie badania HERS oraz WHI zaleca, aby nie stosować terapii skojarzonej zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji choroby wieńcowej, oczekuje się wyników badań z zastosowaniem monoterapii estrogenowej. W badaniach klinicznych u chorych na cukrzycę obserwowano korzystne działanie HTZ, nie ma jednak wyników długoterminowych randomizowanych badań tej grupy chorych. Aktualnie prowadzone badania: fragment WHI dotyczący monoterapii estrogenami oraz *The Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause*, obejmujące około miliona kobiet, w tym również chorych na cukrzycę

dostarczą nowych informacji w zakresie wskazań, celowości i skuteczności stosowania HTZ u kobiet w prewencji pierwotnej i wtórnej CHNS. Obecnie zaleca się indywidualne rozważenie leczenia HTZ u kobiet chorych na cukrzycę, a przed wdrożeniem terapii przeprowadzenie bilansu korzyści i ewentualnych działań niepożądanych.

## Podsumowanie

U chorych na cukrzycę miażdżycza naczyń wieńcowych jest bardziej rozległa i cechuje się szybką progresją, a śmiertelność z przyczyn sercowych ulega zwielokrotnieniu. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca wiąże się zarówno z klasycznymi czynnikami ryzyka, jak i z czynnikami zależnymi od cukrzycy, co zwiększa całkowite zagrożenie.

Dlatego u chorych na cukrzycę należy podejmować intensywne strategie, w celu kompleksowej modyfikacji czynników ryzyka. Obecność cukrzycy stanowi także wskazanie do wczesnej diagnostyki i intensywnego leczenia choroby niedokrwiennej serca.

## PIŚMIENNICTWO

- Kannel W.B., McGee D.L.: Diabetes and glucose as risk factor for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120–126.
- Królewski A.S., Czyżyk A., Janeczko D. i wsp.: Mortality from cardiovascular diseases among diabetics. *Diabetologia* 1997; 13: 345–350.
- Jensen T., Borch-Johnsen K., Kofoed-Enovolden A. i wsp.: Coronary artery disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1985; 28: 590–596.
- Barret-Connor E., Wingard D.L.: Sex differences in ischaemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population based study. *Am. J. Epidemiol.* 1983; 118: 489–496.
- Balkau B., Shipley M., Jarrett R.J. i wsp.: High blood glucose concentration in a risk for mortality in middle-aged non-diabetic men. *Diabetes Care* 1998; 21: 3, 360–367.
- Njolstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P.G.: Cardiovascular diseases and diabetes mellitus in different groups: the Finnmark study. *Epidemiology* 1998; 9: 550–556.
- Hu F.B., Stampfer M.J., Solomon C.G. i wsp.: The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women. *Arch. Int. Med.* 2001; 161: 1717–1723.
- Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. i wsp.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
- Kuller L.H., Velentgas P., Barzilay J. i wsp.: Diabetes mellitus. Subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 823–834.
- Kaukaj J., Turpeinen A., Uusitupa M.: Clustering of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus: prognostic significance and tracking. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2001; 3: 17–23.
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
- Saito I., Folsom A.R., Brancati F.L. i wsp.: Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 81–89.
- Fernandez-Real J.M., Ricart W.: Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 1999; 42: 1367–1374.
- Isomaa B., Henricsson M., Almgren P. i wsp.: The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 1148–1154.
- Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO Consultation. WHO, Geneva, 1999.
- Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. i wsp.: Hyperinsulinemia as independent risk factor for ischaemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 952–956.
- Ginsberg H.N.: Insulin resistance and cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 453–458.
- Stern M.P.: Diabetes and cardiovascular disease. The “common soil” hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369–374.
- Wagenknecht L.E., Bowden D.W., Carr J.J. i wsp.: Familial Aggregation of Coronary Artery Calcium in Families With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 861–866.
- Khaw W.T., Wareham N., Luben R.: Glycated hemoglobin, diabetes and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC Norfolk). *BMI* 2001; 322: 15–28.
- Turner R.C., Millns H., Neil H.A. i wsp. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316: 823–828.
- Klein R.: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258–268.
- Coalagiu S., Cull C.A., Holman R.R. for the UKPDS Group: Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? UKPDS 61. *Diabetes Care* 2002; 25: 1410–1417.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
- Lehto S., Ronnema T., Haffner S.M. i wsp.: Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 48: 1354–1359.
- Fuller J.H., Stevens L.K., Wang S-L. and the WHO Multinational Study Group: Risk factor for cardiovascular mortality and morbidity: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 2): S54–S64.
- Hanefeld M., Fisher S., Julius U. i wsp.: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577–1583.
- Decode Study Group. European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–621.
- Shaw J.E., Hodge A.M., de Courten M. i wsp.: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: 1050–1054.
- Hanefeld M., Koehler C., Hankel E. i wsp.: Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes. *Diabet. Med.* 2000; 17: 835–840.
- American Diabetes Association Consensus Statement: Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 775–778.

32. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L.: Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129–146.
33. Aso Y., Inukai T., Tayama K.: Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2000; 37: 87–92.
34. Idris I., Gray S., Donnelly R.: Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 659–673.
35. Yudkin J.S.: Coronary heart disease in diabetes mellitus: three new risk factors and unifying hypothesis. *J. Intern. Med.* 1995; 239: 21–30.
36. MacLeod J.M., Lutale J., Marshall S.M.: Albumin excretion and vascular death in NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 610–616.
37. Fonesca V.A.: Risk factors for coronary heart disease in diabetes. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 154–156.
38. Kozek E.: Zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy w cukrzycy. W: Przewlekłe powikłania cukrzycy (wyd. II poszerzone). J. Sieradzki red. *Fund. Rozw. Diagn. Labor.* Kraków, 1998.
39. Syvanne M., Taskinen M.R.: Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (supl. I): 20–23.
40. Fonseca V.A., Reynolds T., Fink L.M., Baliga B.S.: Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular risk factors and effects of treatment with folic acid and pyridoxine. *Endocr. Pract.* 2000; 6: 435–441.
41. Choco A., Perez A., Cordoba A. i wsp.: Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* 1998; 41: 684–693.
42. Chambers J.C., Eda S., Bassett P. i wsp.: C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001; 104: 145–150.
43. Natali A., Vichi S., Landi P. i wsp.: Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632–641.
44. Schurgin S., Rich S., Mazzone T.: Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 335–338.
45. Olson J.C., Edmundowicz D., Becker J. i wsp.: Coronary calcium in adults with type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1571–1578.
46. Colhoun H.M., Francis D.P., Rubens M.B. i wsp.: The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification. *Diabetes Care* 2001; 24: 1108–1114.
47. Ditchburn C.J., Hall J.A., de Belder M. i wsp.: Silent myocardial ischaemia in patients with proved coronary artery disease: a comparison of diabetic and non-diabetic patients. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77: 395–398.
48. May O., Arildsen H., Damsgaard E.M., Mickley H.: Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population. *J. Intern. Med.* 2000; 248: 483–491.
49. Torremocha F., Hadjadj S., Carrie F. i wsp.: Prediction of major coronary events by coronary risk profile and silent myocardial ischaemia: prospective follow-up study of primary prevention in 72 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2001; 27: 49–57.
50. Airaksinen K.E.J.: Silent coronary artery disease in diabetes — a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis. *Diabetologia* 2001; 44: 259–266.
51. Veglio M., Borra M., Stevens L.K. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 68–75.
52. Veglio M., Sivieri R., Chinaglia A. i wsp.: QT interval prolongation and morality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care* 2000; 23: 1381–1383.
53. Davis T.M.E., Parsons R.W., Hobbs M.S.T. i wsp.: Arrhythmias and morality after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 637–640.
54. Valensi P., Sachs R.N., Harfouche B. i wsp.: Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 339–343.
55. Lowel H., Koenig W., Engel S. i wsp.: The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? *Diabetologia* 2000; 43: 218–226.
56. Torffvit O., Agardh C.: The prognosis for type 2 diabetic patients with heart disease. A 10-yr observation study of 385 patients. *J. Diabetes Complications* 2001; 14: 301–306.
57. Gustafsson I., Hildebrandt P.: Early failure of the diabetic heart. *Diabetes Care* 2001; 24: 3–4.
58. Melchior T., Rask-Madsen C., Torp-Pedersen C. i wsp.: The impact of heart failure on prognosis of diabetic and non-diabetic patients with myocardial infarction: a 15-yr follow-up study. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 83–90.
59. Mak K.H., Topol E.J.: Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 563–568.
60. Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311–316.
61. Bar F., Vainer J., Steinhagen J. i wsp.: Ten-year experience with early angioplasty in 759 patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 51–58.
62. Labinaz M., Madan M., O'Shea J. i wsp.: Comparison of one-year outcomes following coronary artery stenting in diabetic versus nondiabetic patients (from the Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor With Integrelin Therapy [ESPRIT] Trial). *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 585–589.
63. Zahn R., Schiele R., Schneider S. i wsp.: Primary angioplasty vs. intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: Can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction registry and the myocardial infarction registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1827–1835.
64. Waldecker B., Waas W., Haberbosch W. i wsp.: Type 2 diabetes and acute myocardial infarction. Angiographic findings and results of an invasive therapeutic approach in type 2 diabetic versus nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1832–1838.
65. Suselbeck T., Latsch A., Siri H. i wsp.: Role of vessel size as a predictor for the occurrence of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 243–247.
66. Detre K.M., Lombardero M.S., Brooks M.M. i wsp.: The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 989–997.
67. BARI: Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1122–1129.
68. Kurbaan A.S., Bowker T.J., Ilesley C.D. i wsp.: Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 947–950, A3.
69. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines) — Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Co-

- ronary Angioplasty) Endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001; 103: 3019–3041.
70. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circularion* 2002; 106: 388–391.
  71. Diaz R., Paolasso A., Piegas S. i wsp.: Metabolic modulation of acute myocardial infarction The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998; 98: 2227–2234.
  72. Malmberg K., Ryden L., Efendic S.: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 57–61.
  73. Malmberg K.: Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512–1515.
  74. European Diabetes Policy Group 1999: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. *Diab. Med.* 1999; 16.
  75. The Diabetes Control and Complications Trials Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on development of complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 32: 977–986.
  76. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N.: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 2): 821–829.
  77. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
  78. Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. i wsp.: Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1273–1277.
  79. Aronow W.S.: Postinfarction use of beta-blockers in elderly patients. *Drugs Aging* 1997; 11: 424–432.
  80. Younis N., Burnham P., Patwala A. i wsp.: Beta blocker prescribing differences in patients with and without diabetes following a first myocardial infarction. *Diabet. Med.* 2001; 18: 159–161.
  81. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T. i wsp.: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulations* 1996; 94: 2807–2816.
  82. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S78–S79.
  83. Rolka D.B., Fagot-Campagna A., Venkat Narayan K.M.: Aspirin use among adults with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 197–201.
  84. The GISSI-3 Investigators. GISSI-3: effect of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–1122.
  85. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S71–S73.
  86. Degenais G.R., Yusuf S., Bourassa M.G. i wsp.: Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001; 104: 522–526.
  87. Teo K.K., Yusuf S., Pfeffer M. i wsp.: Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360: 1037–1043.
  88. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S74–S77.
  89. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J. i wsp.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 614–620.
  90. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001–1009.
  91. Heart Protection Study Collaborative Group.: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
  92. Stenstrand U., Wallentin L.: Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430–436.
  93. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study: Effect of fenofibrate on progression of coronary — artery disease in type 2 diabetes. *Lancet* 2001; 357: 905–910.
  94. Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study Group: The effect of aggressive v. Standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 1335–1341.
  95. Gottsater A., Bendell M., Hulthen U.L. i wsp.: Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. *J. Intern. Med.* 2001; 249: 237–246.
  96. Manson J., Martin K.A.: Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 34–40.
  97. Grodstein F., Manson J.A., Stampfer M.J.: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in Nurses Health Study: a prospective, observational study. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 1–8.
  98. Writing Group for the WHI Investigators.: Principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
  99. Hodis H.N., Mack W.J., Lobo R.A. i wsp.: Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 939.