

Dijabetes i koronarna bolest srca

Diabetes and Coronary Heart Disease

Izet Aganović¹, Jozo Boras², Nikica Car², Željko Metelko²

¹Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

²Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i
bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac"

10000 Zagreb, Dobri dol 4a

Sažetak Šećerna bolest (ŠB) sve više poprima pandemijske razmjere. Osim porasta novootkrivenih bolesnika zabrinjava porast šećerne bolesti tipa 2 u mlađoj dobnoj skupini. Vodeći uzrok smrtnosti u osoba sa ŠB su kardiovaskularne bolesti (KVB) u koje ubrajamo koronarnu bolest srca (KBS), cerebrovaskularnu bolest i perifernu vaskularnu bolest. Aterosklerotske promjene u osoba sa ŠB su teže, difuzno rasprostranjene i obično nepogodne za dilataciju. Kliničkom slikom KBS-a dominira ishemijska bol, često prisutna samo s dispnejom (ekvivalent angine), nijemom ishemijom ili nijemim infarktom miokarda. S obzirom na navedeno preporuke za dijagnostički postupak nešto su drugačije nego u osoba bez ŠB. Cilj liječenja je smanjenje rizika obolijevanja od KBS (primarna prevencija), odnosno usporavanje razvoja ateroskleroze u bolesnika kod kojih je već ustanovljena koronarna bolest (sekundarna prevencija). Liječenje KBS bitno se ne razlikuje u osoba sa ŠB i bez nje.

Ključne riječi: šećerna bolest, koronarna bolest srca, ateroskleroza, dijagnostika, liječenje

Summary Diabetes mellitus (DM) is increasingly gaining pandemic dimensions. Along with the growing number of the newly detected patients, the increase of diabetes type II in younger age deserves special attention. The leading cause of mortality in patients with diabetes are cardiovascular diseases (CVD) including coronary heart disease (CHD), cerebrovascular disease and peripheral vascular disease. Atherosclerotic changes in patients with diabetes are more severe, diffusely distributed and usually inadequate for dilatation. Clinical features of coronary heart disease are dominated by ischemic pain, often accompanied only by dyspnea (an equivalent to angina), mute ischemia or mute myocardial infarction. Having this in mind, the recommendations for diagnostic procedures are somewhat different than in persons without diabetes. The aim of treatment is the reduction of risks for coronary heart disease (primary prevention), i.e. slowing down atherosclerotic processes in patients with already established coronary disease (secondary prevention). The treatment of coronary heart disease does not differ in patients with or without diabetes.

Key words: diabetes mellitus, coronary heart disease, atherosclerosis, diagnostics, treatment

Epidemiologija

Šećerna bolest je kronična nezarazna bolest koja ima tendenciju da poprimi pandemijske razmjere. Prema epidemiološkim podacima procjenjuje se da danas u svijetu ima oko 150 milijuna ljudi sa šećernom bolesti (1). Pretpostavka je da će se taj broj udvostručiti u idućih 25 godina. Najveći porast incidencije očekuje se u nerazvijenim zemljama svijeta, a pretpostavlja se da će dvije trećine osoba sa šećernom bolesti živjeti u Indiji i Kini (1). Ono

što posebno zabrinjava, osim porasta broja novootkrivenih bolesnika, jest pojavnost tipa 2 šećerne bolesti u mlađim dobnim skupinama. Ovaj pomak prema mlađoj životnoj dobi ima ozbiljne posljedice na razvoj kasnih dijabetičkih komplikacija. Pojava kasnih komplikacija šećerne bolesti u ranijoj životnoj dobi, poglavito makrovaskularnih bolesti, ima za posljedicu povećani pobol i smrtnost s jedne strane te porast troškova liječenja s druge strane.

Kardiovaskularne bolesti (KVB), u koje ubrajamo koronarnu bolest srca (KBS), cerebrovaskularnu bolest

(CVB) i perifernu vaskularnu bolest vodeći su uzrok smrtnosti u osoba sa šećernom bolesti (2). Oko 80% osoba sa šećernom bolesti umire od aterosklerotskih promjena krvnih žila. Srčane bolesti, poglavito koronarna bolest srca (KBS), glavni su uzrok pobola i smrti u osoba sa šećernom bolesti (2). KBS se pojavljuje češće u osoba sa šećernom bolesti nego u običnoj populaciji. Smatra se da 55% bolesnika sa šećernom bolesti dobije jedan od oblika KBS-a (3). Rezultati dviju velikih kliničkih studija, Framinghamske studije i Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) pokazuju da dijabetes udvostručuje vjerojatnost KBS-a kod muškaraca i utrostručuje rizik pojave KBS-a kod žena (4, 5). Iako je većina bolesnika uključenih u ove studije bolovala od tipa 2 šećerne bolesti, druga su istraživanja pokazala da je rizik oboljevanja od KBS-a još veći kod bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti (6). Relativni rizik od srčanog infarkta je 50% veći u muškaraca, a 150% veći u žena sa šećernom bolesti u odnosu na osobe bez nje (7). Iznenađujuća smrt je 50% češća u muškaraca, a 300% češća u žena sa šećernom bolesti u odnosu na osobe bez navedene bolesti (7).

Posebnosti bolesti srca u osoba s dijabetesom

Aterosklerotske promjene koronarnih arterija u osoba sa šećernom bolesti su teže, difuzno rasprostranjene, često na malim krvnim žilama i obično nepogodne za dilataciju (8). Autopsijske studije su pokazale da dijabetičari s KBS-om imaju češće bolest dviju ili triju krvnih žila i manju incidenciju jednožilne bolesti, u odnosu na nedijabetičare (9). Slični su podaci pokazani u retrospektivnoj analizi bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnoj perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) (10).

Nijema ishemija miokarda

Osim učestale pojave simptoma KBS-a, druga oznaka kliničke slike je atipična slika ishemijske boli, često nazočna samo s dispnejom (ekvivalent angine), nijemom ishemijom ili nijemim infarktom miokarda (11). U nedavnom istraživanju analizom ST-spojnice, dinamičkim praćenjem elektrokardiograma (Holter) u osoba sa šećernom bolesti i dokumentiranim KBS-om, više od 90% ishemijskih epizoda bilo je asimptomatsko (12). Nijema ishemija u osoba sa šećernom bolesti posljedica je autonomne denervacije srca, koja je uzrokovana poremećajem normalne veze između aferentnih i eferentnih niti autonomnoga živčanog sustava (13).

Poremećaj autonomne funkcije doprinosi razvoju ishemijske i infarkta miokarda na nekoliko načina:

- povećanje srčanog pulsa u miru ima za posljedicu povećanu potrebu za kisikom,
- povećani tonus srčanih krvnih žila ima za posljedicu smanjenje koronarnog protoka i
- smanjeni perfuzijski tlak tijekom hipotenzije

Srčani infarkt

Klinička slika infarkta miokarda u osoba sa šećernom bolesti često se očituje manje specifičnim simptomima i često je bez boli. Gubitak normalnog cirkadijanog ritma autonomne kardiovaskularne regulacije može objasniti zašto se u osoba sa šećernom bolesti infarkt češće događa tijekom večeri, za razliku od ranog jutarnjeg vrška krivulje u osoba bez šećerne bolesti. Srčani infarkt je dva do tri puta češći u osoba sa šećernom bolešću nego u općoj populaciji i ima lošiju prognozu, posebno u žena koje imaju dva puta veću smrtnost (14). Jedna studija pratila je učestalost infarkta miokarda u nedijabetičara i kod osoba s tipom 2 šećerne bolesti u sedmogodišnjem razdoblju (15). Incidencija infarkta miokarda bila je značajno veća u osoba sa šećernom bolesti, bez obzira na to jesu li ranije preboljele infarkt miokarda. Posebno je zapaženo da osobe sa šećernom bolesti koje nisu prije imale infarkt miokarda, imaju isti rizik od razvoja infarkta kao nedijabetični bolesnici koji su ranije preboljeli infarkt miokarda. Ovi podaci pokazuju da kardiovaskularni rizični čimbenici u osoba sa šećernom bolesti trebaju biti jednako agresivno liječeni kao kod nedijabetičnih bolesnika s ranije preboljelim infarktom miokarda.

Aritmije i nagla srčana smrt

Aritmije su posljedica češće prisutne ishemijske, hipertrofijske lijeve klijetke i autonomne neuropatije. Disbalans u autonomnoj regulaciji između proksimalnog i distalnog dijela lijevog ventrikula doprinosi većoj učestalosti aritmija i nagle srčane smrti u osoba sa šećernom bolesti (16).

Dijabetička kardiomiopatija

Obdukcijske, eksperimentalne i opservacijske studije pokazale su postojanje specifične kardiomiopatije u osoba sa šećernom bolesti, koja dovodi do slabosti srčanog mišića u odsutnosti aterosklerotskih promjena koronarnih krvnih žila (17).

Patohistološka slika dijabetičke kardiomiopatije prikazuje se nespecifičnim promjenama intersticija, dobro očuvanim miocitima, a u kasnijoj fazi teškom intersticijskom i perivaskularnom fibrozom i depozitima PAS-pozitivnog materijala. Mikrovaskularne promjene kapilara i malih krvnih žila očituju se zadebljanjem bazalne membrane i stvaranjem mikroaneurizmi (18).

Funkcionalne promjene srca prvo se manifestiraju oštećenom dijastoličkom relaksacijom lijevog ventrikula (LV), poremećenim punjenjem LV, smanjenom koronarnom pričuvom u opterećenju i smanjenom istisnom frakcijom u opterećenju (17). Nazočnost arterijske hipertenzije ubrzava navedene promjene, dovodi do hipertrofije LV, oštećenja sistoličke funkcije LV i značajno povećava rizik od razvoja kardijalne dekompenzacije (19).

Aterogeneza i trombogeneza u dijabetesu

Više čimbenika djeluje aterogeno u bolesnika sa šećernom bolesti. Hiperglikemija koči umnažanje endotelne stanice, što umanjuje sposobnost obnove endotela krvnih žila, povećava se atezivnost trombocita neenzimskom glikozilacijom kolagena žilne stijenke, potiče se sinteza tromboksana u trombocitima i smanjuje sinteza prostaciklina u endotelu krvnih žila. Hiperglikemija također može ubrzati oksidaciju LDL-čestica (20).

Hiperinzulinemija, često nazočna kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, stimulira migraciju glatkih mišićnih stanica i monocita iz medije u intimu krvne žile, njihovo umnažanje na mjestu ozljede endotela i povećava aktivnost LDL-receptora, što je jedan od ključnih procesa u razvoju aterosklerotskog plaka. Apoprotein B-100 podliježe glikozilaciji što dovodi do promjene afiniteta za LDL-receptore, povećane osjetljivosti za oksidaciju, pojačane fagocitoze u makrofazima i stvaranja kompleksa s proteoglikanima u stijenci krvne žile. Oksidirani LDL u intimi krvne žile mijenja vazomotoričku aktivnost uzrokujući vazokonstrikciju kao odgovor na normalne vazodilatacijske poticaje te vazospazam čak i bez značajnijeg suženja krvne žile ateromom (21).

Aterogeni rizični čimbenici (hiperglikemija, hipertenzija, hiperlipoproteinemija i centralni tip pretilosti) udruženi zajedno s inzulinskom rezistencijom čine metabolički sindrom (sindrom X) (tablica 1). Metabolički sindrom jako je povezan s ubrzanim razvojem ateroskleroze i posljedično bržim razvojem KVB-a (22). Ovo stanje je udruženo s više trombotičkih rizičnih čimbenika, a posebno s povišenom razinom inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1), faktora VII, faktora XII i fibrinogena (23).

Tablica 1. Komponente metaboličkog sindroma

- Inzulinska rezistencija
- Hiperglikemija
- Hiperlipoproteinemija
- Hiperkoagulabilnost krvi
- Hipertenzija

Poremećaj funkcije endotela

Poremećena funkcija endotela i vazodilatacija ovisna o endotelu predstavlja najranije oštećenje krvnih žila koje je dokazano u dijabetičnih bolesnika, a koji su prethodno imali normalne koronarne žile i nisu imali drugih rizičnih čimbenika (24). Najvažnije funkcionalne promjene endotela u dijabetesu prikazane su na tablici 2.

Tablica 2. Poremećaj funkcije endotela u osoba sa šećernom bolesti (25)

Pojačana osjetljivost endotela
↑VCAM-1
↑E-selektin
Oštećena vazodilatacija
↓ produkcija NO
↓ Prostaciklin (PGI ₂)
↑ Endotelin-1
Pojačana koagulacija
↓ NO, PGI ₂
↑ PAI-1 ekspresija
↑ Ekspresija tkivnih faktora
Povećana propusnost endotela

VCAM-1 = prema engl. *Vascular Cell Adhesion Molecule*;

NO = prema engl. *Nitric Oxide*;

PAI-1 = prema engl. *Plasminogen Activator Inhibitor-1*

Dijagnostika koronarne bolesti u osoba s dijabetesom

S obzirom na atipičnu kliničku sliku koronarne bolesti u osoba sa šećernom bolesti i lošiji ishod, preporuke za dijagnostički postupak su nešto drugačije nego u osoba bez šećerne bolesti. American College of Cardiology i American Diabetes Association Consensus Development Conference dali su preporuke za probir dijabetičnih bolesnika (26). Indikacije za izvođenje jednog od testova za otkrivanje koronarne bolesti srca u osoba sa šećernom bolesti prikazane su na tablici 3.

Izbor testova za otkrivanje koronarne bolesti u osoba sa šećernom bolešću isti je kao u nedijabetičnoj populaciji. Treba imati na umu da su dijabetični bolesnici s nekim kasnim komplikacijama šećerne bolesti (dijabetičke

Tablica 3. Indikacije za kardijalne testove u osoba sa šećernom bolesti (26)

Testovi za otkrivanje KBS-a potrebni su u bolesnika koji imaju:

1. Tipične i atipične kardijalne simptome
2. Elektrokardiogram u miru koji je suspektan na ishemijsku ili preboljeli infarkt miokarda
3. Perifernu ili karotidnu okluzivnu bolest
4. Sedentarni način života, dob ≥ 35 godina, ili plan za počinjanje programa tjelovježbi
5. Dva ili više čimbenika rizika kako su navedeni uz prisutnost šećerne bolesti
 - a) ukupni kolesterol $\geq 6,2$ mmol/l, LDL-kolesterol $\geq 4,2$ mmol/l, ili HDL-kolesterol $< 0,9$ mmol/l
 - b) krvni tlak $> 140/90$ mmHg
 - c) pušenje
 - d) obiteljska anamneza preranog KBS-a

neuropatije, promjene na zglobovima) manje sposobni iza-vesti odgovarajući standardni test opterećenja.

Ergometrija

U osoba sa šećernom bolesti koje mogu učiniti standardni test opterećenja i nemaju promjene EKG-a u mirovanju koje smetaju analizu ST-spojnice (tj. imaju EKG u miru bez bloka lijeve grane, utjecaja digitalisa, WPW-sindroma, ili depresiju ST-segmenta >1 mm) standardni test opterećenja je u visokom postotku pozitivan u onih koji imaju promjene debela lijeve koronarne arterije i višezilnu bolest. S druge strane, normalan test opterećenja je dobar prognostički znak unatoč njegovoj niskoj osjetljivosti u otkrivanju jednožilne srčane bolesti (27). Neadekvatan test (ako bolesnik ne može postići 85% očekivane srčane frekvencije), smanjuje prediktivnu vrijednost testa. Tada je potrebno učiniti dodatne pretrage.

Scintigrafija srca

Scintigrafija srca, talijem i tehnejem može otkrivati različitu raspodjelu protoka krvi zbog smanjene koronarne pričuve tijekom testa opterećenja ili farmakološke vazodilatacije (npr. dipiridamolom odnosno u uvjetima tzv. dobutaminskog stresa). Ova tehnika omogućava kvantifikaciju poremećaja perfuzije i prognostičku stratifikaciju bolesnika. Brojne studije pokazale su da scintigrafske tehnike daju dovoljno podataka za dugotrajno predviđanje kliničkih ishoda u bolesnika sa šećernom bolesti i bez nje (26).

Stresna ehokardiografija

Stresna ehokardiografija otkriva segmentalne poremećaje kontraktilnosti izazvane ishemijskom srca. Danas se obično rabi tzv. tehnika farmakološkog stresa, npr. dobutaminom, prema standardiziranom protokolu. Stresna ehokardiografija ima bitno veću osjetljivost i specifičnost od klasične ergometrije te može zamijeniti scintigrafske metode. Stresna ehokardiografija kompatibilna je scintigrafskim tehnikama u otkrivanju višezilne bolesti srca (26).

Primarna prevencija koronarne bolesti srca

Promjena životnih navika

Cilj je liječenja pokušaj smanjenja rizika obolijevanja od KBS-a (primarna prevencija), odnosno usporavanje razvoja ateroskleroze u bolesnika kod kojih je već ustanovljena KBS (sekundarna prevencija).

Kod svih bolesnika kao prvi korak u liječenju, nužna je promjena životnih navika koja obuhvaća:

- smanjenje unosa hrane bogate zasićenim mastima i kolesterolom,
- smanjenje tjelesne mase,
- prestanak pušenja,
- redovita tjelesna aktivnost i
- smanjenje unosa soli.

Gubitak tjelesne mase i povećana tjelesna aktivnost dovode do smanjenja razine triglicerida i porasta koncentracije HDL-a te nešto manjeg sniženja koncentracije LDL-a (28). Smatra se da je mogućnost snižavanja koncentracije LDL-a dijetnim mjerama maksimalno 20-25% početne vrijednosti.

Osobama sa šećernom bolesti preporučuje se provođenje svakodnevnih umjerenih aerobnih vježbi (šetnja, plivanje, vožnja bicikla) u trajanju 30-45 min. Prije započinjanja programa tjelovježbi osobe sa šećernom bolesti trebaju biti podvrgnute detaljnom kliničkom pregledu i dijagnostičkim testovima, radi otkrivanja težih oblika mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija koje mogu biti pogoršane programom tjelovježbi.

Pušenje je važan čimbenik rizika i smatra se da oko 25% dijabetične populacije kontinuirano puši (29). Terapijske opcije prestanka pušenja su nadomjesci nikotina (flasteri), bupropion i edukacijski programi odvikavanja.

Regulacija glikemije

Brojne su studije pokazale pozitivnu povezanost kliničkih ishoda koronarne bolesti i povišene vrijednosti glukoze u krvi. Ni Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), ni United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) nisu pokazale povezanost regulacije glikemije s kardiovaskularnim komplikacijama, međutim zadovoljavajuća regulacija glikemije pokazala je smanjenje aterotrombotičkog rizika (30, 31). U UKPDS-u skupina pretilih bolesnika koja je bila na metforminu pokazala je značajno smanjenje rizika od razvoja infarkta miokarda zbog njegova povoljnog djelovanja na inzulinsku rezistenciju i udružene čimbenike rizika (32). Na osnovi toga zaključeno je da je metformin (Gluformin®, PLIVA) lijek prvog izbora u pretilih osoba s tipom 2 šećerne bolesti.

Liječenje hiperlipoproteinemije u dijabetesu

Poremećaj metabolizma lipida čest je u osoba sa šećernom bolesti i povećava rizik od razvoja KVB-a. Najnovije smjernice za liječenje hiperlipoproteinemije NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program; Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults-Adult Treatment Panel III) svrstao je dijabetes u kategoriju visokog rizika za KVB (ekvivalent koronarne bolesti) (33). Više kliničkih studija dokazalo je učinkovitost primarne i sekundarne prevencije KBS-a liječenjem hiperlipoproteinemije (34-38). Navedeni rezultati potvrđuju da se liječenjem hiperlipoproteinemije u osoba sa šećernom bolesti snižuje rizik od razvoja KBS-a.

Tablica 4. Ciljne vrijednosti lipida za odrasle osobe sa šećernom bolesti

		Cilj
LDL-kolesterol		< 2,6 mmol/l
HDL-kolesterol	muškarci	> 1,15 mmol/l
	žene	> 1,40 mmol/l
Trigliceridi		< 1,7 mmol/l

Ciljne vrijednosti lipida za osobe sa šećernom bolesti prema najnovijim preporukama American Diabetes Association (ADA) navedene su na tablici 4 (39).

Iako dijabetični bolesnici mogu imati različite poremećaje lipoproteina, primarni je cilj terapije djelovanje na razinu LDL-kolesterola. Od kada se prema preporukama ATP-III dijabetes uzima kao ekvivalent koronarne bolesti, ciljna vrijednost LDL-kolesterola je <2,58 mmol/l (33). Ako su, nakon provedenih dijetnih mjera liječenja, vrijednosti LDL-kolesterola >3,36 mmol/l, u terapiju treba uvesti jedan od lijekova za snižavanje kolesterola. ADA donosi slične preporuke za početak farmakološke terapije (LDL-kolesterol > 3,4 mmol/l). U slučaju hipertrigliceridemije > 4,50 mmol/l preporuke su da se bolesnicima u terapiju uvede lijek za hipertrigliceridemiju (39).

Početak farmakološkog liječenja se preporučuje ako se promjenama životnih navika i dobrom regulacijom glikemije nisu postigle ciljne vrijednosti. Statini (Statex®, PLIVA) su lijek izbora u osoba s hiperkolesterolemijom i umjerenom hipertrigliceridemijom, a derivati fibrične kiseline (gemfibrozil) u osoba sa značajnom hipertrigliceridemijom (39). Kada se propisuju fibrati u kombinaciji sa statinima, posebnu pažnju treba posvetiti nepovoljnim učincima lijekova (miozitis, rabdomioliza).

Liječenje hipertenzije

Epidemiološke studije su pokazale da je vrijednost krvnog tlaka >120/80 mmHg značajno povezana s povećanjem stope smrtnosti i pobola od kardiovaskularnih bolesti (40). Ciljne vrijednosti arterijskoga krvnog tlaka prema najnovijim preporukama u osoba sa šećernom bolesti su RR<130/80 mmHg (41). Ciljne vrijednosti krvnog tlaka i indikacije za započinjanje terapije navedene su na tablici 5 (41).

Nefarmakološke mjere liječenja (gubitak tjelesne težine, redukcija soli u prehrani) nužno je provoditi u svih osoba

Tablica 5. Indikacije za započinjanje terapije i ciljne vrijednosti krvnog tlaka u osoba sa šećernom bolesti (41)

	Sistolički	Dijastolički
Cilj (mmHg)	<130	<80
Promjena životnih navika (maks. 3 mj.) nakon toga farmakološko liječenje	130 - 139	80 - 90
Promjena životnih navika + farmakološko liječenje	≥140	≥90

s tipom 2 šećerne bolesti, neovisno o vrijednostima krvnog tlaka. Za postizanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka često je potrebna kombinacija više antihipertenzivnih lijekova. Najnovije preporuke Europskog društva za hipertenziju i Europskog društva za kardiologiju jesu da se svi antihipertenzivni lijekovi koji su učinkoviti i koji se dobro toleriraju, mogu uzimati sami ili u kombinaciji (42). Dosađajni podaci pokazuju da se zbog renoprotektivnog učinka ACE-inhibitori u tipu 1 šećerne bolesti, a antagonisti angiotenzinskih receptora u tipu 2 šećerne bolesti obavezno trebaju rabiti kao sastavnica u sklopu kombinirane terapije (42). Blokatori renin-angiotenzinskog sustava trebaju biti lijekovi prvog izbora u osoba s tipom 2 šećerne bolesti u kojih se katkad monoterapijom mogu postići ciljne vrijednosti (42). Nalaz mikroalbuminurije u osoba s tipom 1 i tipom 2 šećerne bolesti indikacija je za uvođenje u terapiju blokatora renin-angiotenzinskog sustava neovisno o vrijednostima krvnog tlaka (42).

Kontrola glikemije u akutnom infarktu miokarda

Važno je naglasiti dobru regulaciju glikemije tijekom akutnog infarkta miokarda. Danas imamo dovoljno podataka koji pokazuju da dobra regulacija glikemije tijekom infarkta miokarda smanjuje neposrednu i kasnu smrtnost u osoba sa šećernom bolesti. U Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) studiji, osobe sa šećernom bolesti i akutnim infarktom miokarda liječene intenziviranom inzulinskom terapijom u periodu od tri mjeseca, imale su 30% jednogodišnje smanjenje ukupne smrtnosti u odnosu na bolesnike koji su liječeni konvencionalnom inzulinskom terapijom (43).

Literatura

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2000. Brussels: IDF, 2000.
2. American Diabetes Association: National Heart, Lung and Blood Institute; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100: 1132-4.
3. LAAKSO M, LEHTO. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Reviews* 1997;5 (4): 294-314.
4. KANNEL W, McGEE D. Diabeters and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
5. STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD, WENTWORTH D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
6. KROLEWSKI AS, KOSINSKI EJ, WARRAM JH et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59: 750-5.
7. BARRETT-CONNOR E, ORCHARD T. Insulin dependent diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 1985; 8: 65-70.
8. PAJUENEN O, TASKINEN MR, NIEMINEN MS, SYVANNE M. Angiography severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1080-5.
9. WALLER B, PALUMBO P, ROBERTS W. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. *Am J Med* 1980; 69:498-506.
10. STEIN B, WEINTRAUB W, KING S. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979-89.
11. NIAKAN E, HARATI Y, ROLAK L et al. Silent myocardial infarction and diabetes cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2229-90.
12. ZARICH S, WAXMAN S, FREEMAN RT et al. Effect of autonomic nervous system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *J Am Col Cardiol* 1994; 24: 956-62.
13. WATKINS PJ, MACKAY JD. Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 304-7.
14. HERLITZ J, MALMBERG K, KARLSON BW, RYDEN L, HJALRMANSON A. Mortality and morbidity during a five-years follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1998; 224:31-8.
15. HAFFNER SM, LEHTO S, RONNEMAA T, PYORALA K, LAAKSO M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subject with and without previous myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-34.
16. STEVENS MJ, RAFFEL DM, ALLMAN KC et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implication on enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 9: 961-8.
17. FISHER BM, GILLEN G, LINDOP GBM, DARGIE HJ, FRIER BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type-1 (insulin-dependent) diabetic patients: evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetologia* 1986; 29: 706-12.
18. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118: 1000-12.
19. GALDERISI M, ANDERSON KM, WILSON PWF, LEVY D. Echocardiographic evidence of a distinct diabetic cardiomyopathy. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1991; 68:85-9.
20. O'BRIEN T, NGUYEN TD, ZIMMERMAN BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:969-74.
21. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1992;15: 886-92.
22. REAVEN GM, Banting Lecture, 1988. Role of insulin resistance on human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
23. MANSFIELD MW, HEYWOOD D, GRANT PJ. Circulating levels of factor VII, fibrinogen and von Willebrand factor and features of insulin resistance in first degree relatives of patients with NIDDM. *Circulation* 1996; 94: 2171-6.
24. MAKIMATTILA S, VIRKAMAKI A, GROOP PH et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94: 1276-82.
25. GRANT PJ, DAVIES JA. Cardiovascular disease and diabetes. In Pickup JC, Williams G, ed. *Textbook of diabetes 3rd ed.* Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003: 56.1-56.4.
26. American Diabetes Association. Consensus Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-9.
27. GERSON MC, KHOURY JC, HERTZBERG VS, FISCHER EE, SCOTT RC. Prediction of coronary artery disease in a population of insulin-requiring diabetes patients: results of the 8-years follow-up study. *Am Heart J* 1988; 116: 820-6.
28. STEFANICK ML, MACKAY S, SHEEHAN M et al. Effects of diet and exertion in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N. Engl J Med* 1998; 339: 12-7.
29. KULLER LH, OCKENE JK, MEILAHN E et al. Cigarette smoking and mortality. MRFIT Research Group. *Prev. Med.* 1991; 116: 820-6.
30. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
32. GRANT PJ. The effects of metformin on cardiovascular risk factors. *Diabet Metab Rev* 1995; 11: S42-S50.
33. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

34. FRICK MH, ELO O, HAAPA K et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
35. DOWSON JR, CLEARFIELD M, WEIS S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovostatin in men and women with average cholesterol levels: result of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
36. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-91.
37. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-20.
38. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-16.
39. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl 1): S74-S77.
40. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood Pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
41. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl 1): S11-S12.
42. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension: Guidelines Committee. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011-53.
43. MALBERG K, RYDEN L, EFENDIC S et al. Randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAM study): Effects on mortality at one year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 311-22.