

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДИАБЕТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Рабочая группа по диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета

Авторы (члены рабочей группы): L. Ryden (сопредседатель), E. Standl (сопредседатель), M. Bartnik, G. Van den Berghe, J. Betteridge, M.J. de Boer, F. Cosentino, B. Jonsson, M. Laakso, K. Malmberg, S. Priori, J. Ostergren, J. Tuomilehto, I. Thrainsdottir

Оригинальный текст опубликован в European Heart Journal (2007) 28, 88-136

© 2007 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Окончание (начало в РФК 2007; 4: 77-99)

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации	Класс	Уровень
Ранняя стратификация риска должна быть частью обследования больных СД после ОКС	IIa	C
Для каждого больного СД, перенесшего ОКС, необходимо добиваться целей, перечисленных в табл. 13	IIa	C
У больных острым ИМ и СД показания к тромболитической терапии такие же, как у пациентов без СД	IIa	A
По возможности, больным СД и ОКС следует проводить раннюю ангиографию и механическую реваскуляризацию	IIa	B
Бета-блокаторы снижают заболеваемость и смертность больных ОКС и СД	IIa	B
У больных с СД и без него аспирин применяют по одним и тем же показаниям и в одинаковых дозах	IIa	B
Больным СД и ОКС к аспирину может быть добавлен ингибитор АДФ-рецепторов тромбоцитов (клопидогрель)	IIa	C
Присоединение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) к другим средствам снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями	I	A
У больных СД и острым ИМ эффективен жесткий контроль гликемии. Он может быть достигнут с помощью различных методов лечения	IIa	B

Коронарная болезнь сердца

Эпидемиология

Сахарный диабет и острый коронарный синдром

Сахарный диабет (СД) часто обнаруживают у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). В международных регистрах его частота составляла от 19 до 23% [389-391]. С помощью пробы с пероральной нагрузкой глюкозой у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) без установленного диагноза СД нарушения углеводного обмена выявляли в 65% случаев (недиагностированный СД имелся у 25% пациентов, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – у 40%). У здоровых пациентов, подобранных по возрасту и полу, частота нарушений гомеостаза глюкозы была значительно ниже – 35% [392,393]. В исследовании Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, которое проводилось в 25 странах, недиагностированный СД с помощью пероральной пробы с глюкозой был выявлен у 22% больных, госпитализированных с обострением коронарной болезни сердца (КБС) [395]. Частота СД у больных ОКС достигает примерно 45% [396].

Прогностическое значение

Госпитальная и поздняя смертность от ИМ значительно снизилась в последние годы, однако у больных СД эти изменения оказались менее значительными. По данным регистра GRACE, у больных СД, госпитализированных с ОКС, госпитальная смертность была выше (11,7, 6,3 и 3,9% у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией), чем у пациентов без СД (6,4, 5,1 и 2,9%, соответственно) [389]. В течение 1-го г. после ОКС смертность у больных СД достигала 15-34%, а в течение 5-ти лет – 43%. Относительный риск смерти от любых причин с поправкой на исходные характеристики, сопутствующие заболевания и терапию у больных СД увеличивается в 1,3-5,4 раза. У женщин он несколько выше, чем у муж-

чин. У больных с впервые выявленным СД частота повторного ИМ, инсульта и смерти в течение 1-го г. после ИМ сходна с таковой у пациентов с ранее диагностированным СД [406]. Основные осложнения ОКС включают в себя рецидивирующую ишемию миокарда, дисфункцию левого желудочка, тяжелую сердечную недостаточность, электрическую нестабильность, повторный ИМ, инсульт и смерть. Большинство из них значительно чаще встречаются у больных СД (см. табл. 17 в полном тексте рекомендаций на www.escardio.org) [388,391,397-406].

Значительное увеличение скорректированного риска смерти в более поздние сроки после ОКС у больных СД отражает выраженный эффект нарушений углеводного обмена. Нарушения регуляции гликемии любой степени вызывают изменения метаболизма энергии, включая инсулинорезистентность, повышение концентраций неэстерифицированных жирных кислот и увеличение окислительного стресса [201,408]. Эти метаболические сдвиги усиливаются при остром ИМ, при котором боль в груди, одышка и тревога вызывают активацию адренергической системы. У больных СД часто наблюдаются диффузный коронарный атеросклероз, снижение коронарного резерва, подавление фибринолитической активности, повышение агрегации тромбоцитов, дисфункция вегетативной нервной системы и диабетическая кардиомиопатия (более подробно см. в разделе, посвященном патофизиологии, в полном тексте рекомендаций). Все эти факторы следует учитывать при выборе методов лечения. У больных СД 2-го типа (СД2) контроль гликемии, который оценивают на основании уровней глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c), является основным фактором риска коронарных осложнений. Кроме того, высокий уровень глюкозы крови при поступлении является мощным фактором риска смерти в госпитальном и отдаленном периодах у пациентов, страдающих и не страдающих СД [327,409,411].

Принципы лечения

В нескольких регистрах показано, что больные СД получают менее адекватное лечение по поводу КБС, чем пациенты, не страдающие этим заболеванием [324,404]. В частности, им реже назначают гепарины, тромболитические средства и вмешательства на коронарных артериях. Одним из объяснений может быть отсутствие типичных симптомов ишемии при наличии автономной нейропатии. Частота бессимптомной ишемии миокарда у больных СД достигает 10-20% против 1-4% у пациентов без СД [264]. Бессимптомное или атипичное течение ИМ задерживает госпитализацию и установление диагноза и, соответственно, ограничивает возможности адекватного лечения. Другое объяснение может заключаться в том, что СД считают относительным

противопоказанием к использованию некоторых методов лечения. Тем не менее, адекватное лечение, включая раннюю коронарную ангиографию, у больных СД не менее эффективно, чем у пациентов без СД, и не сопровождается увеличением риска побочных эффектов.

Стратификация риска

У больных с ОКС и диагностированным ранее или впервые выявленным СД имеется высокий риск развития осложнений. В связи с этим большое значение имеет стратификация риска, которая позволяет определить цели длительной терапии [415,416]. Стратификация риска предполагает (1) тщательный анализ анамнеза и симптомов поражения периферических, почечных и церебральных сосудов; (2) изучение факторов риска, таких как уровни липидов, АД, курение, особенности образа жизни; (3) оценка клинических предикторов риска, таких как сердечная недостаточность и гипотония, а также риска аритмий (особое внимание следует уделять автономной дисфункции); (4) выявление ишемии миокарда (холтеровское мониторирование ЭКГ, проба с физической нагрузкой, стресс-эхокардиография, сцинтиграфия миокарда; метод исследования выбирают с учетом особенностей пациента и клинической ситуации); (5) оценка жизнеспособного миокарда и функции левого желудочка с помощью доплерэхокардиографии и/или магнитно-резонансной томографии. Надежность (специфичность/чувствительность) пробы с нагрузкой, стресс-эхокардиографии и сцинтиграфии миокарда в диагностике ишемии миокарда у больных СД может оказаться недостаточной, учитывая высокий болевой порог при дисфункции вегетативной системы, распространенное поражение коронарных артерий, наличие изменений на исходной ЭКГ, низкую переносимость физической нагрузки, наличие сопутствующего поражения периферических артерий и прием многочисленных лекарственных препаратов. В этих условиях особое значение приобретает тщательный анализ клинических проявлений и лабораторных нарушений.

Цели лечения

Методы лечения, позволяющие сохранить функцию миокарда, стабилизировать уязвимые бляшки, предупредить развитие повторных событий и прогрессирование атеросклероза, перечислены в табл. 12 [417,418]. Рекомендации по вторичной профилактике, в целом, одинаковые у больных с СД и без него. Однако первым показана более агрессивная профилактика. Число пациентов с СД, которых необходимо пролечить, чтобы спасти одну жизнь или предупредить один неблагоприятный исход, ниже соответствующего числа больных без СД, так как последний ассоциируется с более высоким абсолютным риском.

Таблица 12. Методы лечения

Реваскуляризация
 Антиишемическая терапия
 Антитромбоцитарные средства
 Антитромбиновые агенты
 Вторичная профилактика
 Модификация образа жизни
 (диета и физическая активность)
 Прекращение курения
 Блокада ренин-ангиотензиновой системы
 Контроль артериального давления (АД)
 Гиполипидемические средства
 Контроль глюкозы крови

Основные цели лечения на основании последних руководств перечислены в табл. 13 [130,419-421].

Специфическая терапия

Тромболизис

При мета-анализе 43343 больных ИМ, 10% из которых страдали СД, было показано, что тромболитическая терапия позволяет сохранить жизнь 37 из 1000 больных СД и 15 из 1000 пациентов без СД [422]. Таким образом, она приносит более значительную пользу больным СД. Мнение о том, что тромболизис противопоказан больным СД из-за повышенного риска кровоизлияний в глаз или головной мозг, является мифом.

Ранняя реваскуляризация

Реваскуляризация, выполненная в течение 14 дней после острого ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, привела к снижению смертности у больных, страдающих и не страдающих СД, на 64% и 53%, соответственно (5% и 15%, относительный риск 0,36; 95% ДИ 0,22-0,61) [424,425]. Ранняя реваскуляризация у больных СД, страдавших нестабильной стенокардией или ИМ без подъема сегмента ST (в исследовании FRISC-II) привела к достоверному снижению частоты смерти и повторного ИМ с 29,6 до 20,6% (относительный риск 0,61; 95% ДИ 0,36-0,54) [405]. Относительный эффект раннего инвазивного лечения был сходным у больных СД и без него. Учитывая более высокий риск осложнений у пациентов с СД, абсолютная польза вмешательства будет значительно выше. Число больных, которых необходимо пролечить для профилактики одного случая смерти или ИМ, составило 11 у пациентов с СД и 32 у пациентов без него.

Выбор между чрескожным вмешательством на коронарных артериях и аортокоронарным шунтированием (АКШ) обсуждается ниже.

Антиишемическая терапия

Бета-блокаторы

Терапия бета-блокаторами после ИМ приводит к сни-

Таблица 13. Рекомендуемые цели лечения у больных СД и КБС (модифицированные Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике [419])

АД (мм рт. ст.)	<130/80
При наличии почечной недостаточности, протеинурии >1 г/сут	<125/75
Контроль гликемии [445]	
HbA _{1c} (%)*	≤6,5
Глюкоза венозной плазмы, ммоль/л (мг%)	
Натощак	<6,0 (108)
Постпрандиальная (максимальная)	<7,5 (135); СД2 7,5-9,0 (135-160)
Липидный профиль, ммоль/л (мг%)	
Общий холестерин	<4,5 (175)
Холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛНП)	≤1,8 (70)
Холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛВП)	
Мужчины	>1,0 (40)
Женщины	>1,2 (46)
Триглицериды**	<1,7 (150)
Общий холестерин/ЛВП**	<3
Прекращение курения	Обязательно
Регулярная физическая активность (мин/день)	>35-40
Контроль массы тела	
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м ²)	<25
Снижение массы тела при ожирении (%)	10
Окружность талии (оптимальная, см)	
Мужчины	<94
Женщины	<80
Диета	
Потребление соли (г/сут)	<6
Потребление жиров (% от энергетической ценности)	<10
Насыщенные	
Транс-жиры	<2
Полиненасыщенные n-6	4-8
Полиненасыщенные n-3	2 г/сут линоленовой кислоты и 200 мг/сут жирных кислот с очень длинными цепями

*Стандартизированный в соответствии с DCCT [156]

**не рекомендуется для решения вопроса о лечении, но используется для оценки риска

жению общей смертности, что было продемонстрировано при систематизированном обзоре исследований, опубликованных в 1966-97 гг. [426]. По данным этого мета-анализа, снижение общей смертности соста-

вило 23% (ДИ 15-31%). Чтобы спасти одну жизнь, необходимо проводить лечение в течение 2-х лет у 42-х пациентов. Бета-блокаторы особенно эффективны в профилактике смерти и повторного ИМ у больных СД [427-432]. Таким образом, при отсутствии противопоказаний бета-блокаторы рекомендуется назначать всем больным СД и ОКС [427,428,433]. Кроме того, у таких пациентов выше вероятность развития сердечной недостаточности, а в последние годы установлена эффективность бета-блокаторов у больных сердечной недостаточностью [541,543,544].

Выбирать конкретный препарат этой группы следует индивидуально, с учетом сопутствующих состояний и типа сахароснижающей терапии. Селективные β_1 -блокаторы показаны при лечении инсулином, а α_1 - β -блокатор карведилол может дать дополнительный эффект у больных с поражением периферических артерий или выраженной инсулинорезистентностью [434]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что больным СД, страдающим КБС, не всегда назначают бета-блокаторы [394,397,404].

Другие препараты

Нитраты и антагонисты кальция также обладают антиишемической активностью. При мета-анализах не было отмечено увеличения выживаемости при использовании этих препаратов, хотя отмечен благоприятный эффект дилтиазема у больных ИМ без подъема сегмента ST [418,435]. В связи с этим назначение длительно действующих антагонистов кальция и нитратов всем больным не рекомендуется, хотя они могут быть использованы для симптоматического лечения при недостаточной эффективности бета-блокаторов или наличии противопоказаний к их применению.

Антитромбоцитарные и антитромботические средства

Высказывалась гипотеза, что больные СД нуждаются в более высоких дозах аспирина для эффективного подавления активности тромбоксана А₂. По данным мета-анализа 195-ти исследований более чем у 135000 больных (4961 из них страдал СД) группы риска, антитромбоцитарные препараты (аспирин, клопидогрель, дипиридамол и/или блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов) снижали риск развития инсульта, ИМ или сосудистой смерти примерно на 25% [436]. Польза профилактики у больных СД была несколько ниже. Исследователи пришли к выводу, что оптимальная доза аспирина составляет 75-150 мг. При необходимости в немедленном эффекте лечение следует начинать с нагрузочной дозы 150-300 мг. Присоединение к аспирину тиклопидина (тиклопидина, клопидогреля), блокирующего АДФ-рецепторы тромбоцитов, оказалось эффективным у больных нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST.

Комбинированная терапия привела к снижению частоты сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта с 11,4 до 9,3% (относительный риск 0,80, 95% ДИ 0,72-0,90) [437]. На основании результатов исследования CURE было рекомендовано продолжать лечение клопидогрелем (75 мг) и аспирином (75-100 мг) в течение 9-12 мес после ОКС [418,438]. У больных СД и сосудистыми заболеваниями клопидогрель оказался более эффективным в профилактике серьезных исходов (сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт или повторная госпитализация по поводу ишемии), чем аспирин (относительный риск 0,87; 95% ДИ 0,77-0,88) [439,440].

Ингибиторы АПФ

Дополнительная польза применения ингибиторов АПФ после ИМ у больных СД по сравнению с пациентами без СД не доказана. Исключением является исследование GLSSI-3, в котором раннее применение лизиноприла снижало смертность после ИМ у больных СД, но не влияло на нее у пациентов, не страдавших СД [441]. Эффективность рамиприлы в профилактике сердечно-сосудистых исходов у больных СД изучалась в исследовании HOPE. В это исследование было включено 3654 пациента с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или, по крайней мере, одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска [372]. При лечении рамиприлом наблюдалось снижение частоты ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 25%. В исследовании EUROPA была продемонстрирована профилактическая польза периндоприла у пациентов, у которых сердечно-сосудистый риск был ниже, чем в исследовании HOPE. Снижение ССЗ и смертности при лечении периндоприлом не зависело от использования других препаратов. Относительная польза лечения у больных СД была сходной с таковой в выборке в целом. Однако абсолютный эффект был более выраженным, учитывая более высокую частоту осложнений у пациентов с СД [442,443].

Гиполипидемические препараты

Применение гиполипидемических препаратов обсуждается в других разделах.

Контроль метаболизма

Существует несколько причин, по которым может оказаться полезным интенсивный контроль метаболизма при остром ИМ. Он позволит "перевести" метаболизм миокарда с бета-окисления свободных жирных кислот на пути утилизации глюкозы, предполагающие меньшие затраты энергии. Чтобы добиться этого, следует проводить инфузию инсулина и глюкозы. Интенсивный контроль гликемии с помощью инсулина может также улучшить функцию тромбоцитов, скорректировать нарушенный липопротеидный профиль и снизить актив-

ность ингибитора активатора плазминогена 1 (что приводит к улучшению спонтанного фибринолиза). Эффективность контроля гликемии изучалась в двух исследованиях DIGAMI. В первое исследование были включены 620 больных СД и острым ИМ, которым проводили стандартное лечение или интенсифицированную инсулинотерапию. Последнюю начинали с инфузии инсулина/глюкозы в первые 24 ч после ИМ [323]. В течение, в среднем, 3,4 лет абсолютное снижение смертности в основной группе составило 11%. Таким образом, лечение 9-ти пациентов позволяло сохранить жизнь одному из них [409]. Особый интерес вызывает тот факт, что наибольшую пользу лечение принесло пациентам, которые ранее не получали инсулин и имели относительно невысокий риск. Уровень HbA_{1c} снизился, в среднем, на 1,4% в основной группе. Хорошо известная связь между уровнем глюкозы при поступлении и смертностью отмечалась только в контрольной группе. Это свидетельствовало о том, что адекватный контроль гликемии у больных ИМ уменьшает неблагоприятные эффекты высокой гипергликемии при поступлении [323].

Во втором исследовании сравнивали три протокола лечения: инфузию глюкозы и инсулина и последующий контроль гликемии с использованием инсулина; инфузию глюкозы и инсулина и последующий стандартный контроль гликемии; стандартный контроль гликемии в соответствии со сложившейся практикой. В исследование были включены 1253 больных СД2 и предполагаемым острым ИМ [326]. Благоприятный эффект интенсифицированной инсулинотерапии, начатой в остром периоде, подтвержден не был. Однако контроль гликемии в DIGAMI 2 был лучше, чем в исследовании DIGAMI 1, уже при поступлении в стационар, а три стратегии контроля гликемии по своим эффектам в отдаленные сроки достоверно не различались. Целевые уровни гликемии не были достигнуты при интенсифицированной инсулинотерапии, а в двух других группах были лучше, чем ожидалось. Учитывая сходный контроль гликемии, создается впечатление, что инсулин сам по себе не улучшает прогноз в большей степени, чем другие схемы сахароснижающей терапии. Исследование DIGAMI 2 подтвердило, что уровень гликемии является мощным и независимым фактором риска смерти в отдаленном периоде после ИМ у больных СД2. Увеличение уровня глюкозы плазмы на 3 ммоль/л сопровождается повышением смертности на 20%.

В исследовании ECLA у 400 больных, получавших инфузию глюкозы/инсулина/калия [411], выявлена тенденция к недостоверному снижению частоты госпитальных исходов. В исследовании CREATE-ECLA были рандомизированы более 20000 больных острым ИМ с подъемом сегмента ST; 18% из них страдали СД2. Пациентам проводили инфузию глюкозы/инсулина/калия

в высоких дозах или стандартное лечение. В основной группе общая смертность не изменилась [444]. Следует подчеркнуть, что во всех этих исследованиях не ставилась цель изучения эффективности лечения больных только СД и не предполагалась нормализация уровня гликемии. Фактически, в исследовании CREATE-ECLA гликемия увеличилась, что могло внести вклад в результаты исследования. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что инфузия глюкозы/инсулина/калия в острую фазу ИМ не играет роли в лечении ИМ, если она не используется для нормализации уровня глюкозы крови. В бельгийском исследовании было выявлено значительное снижение общей смертности у больных, у которых добивались снижения гликемии до нормы (4,5-6,1 ммоль/л, или 80-110 мг%) [445].

Имеющиеся данные позволяют рекомендовать инфузию инсулина больным СД, госпитализированным с острым ИМ, с целью возможно более быстрого снижения высокой гипергликемии до нормы. У пациентов с близкими к норме уровнями гликемии возможно применение пероральных сахароснижающих средств. Эпидемиологические и клинические исследования подтверждают пользу стойкого адекватного контроля гликемии. С этой целью используют диету, модификацию образа жизни, пероральные сахароснижающие средства и инсулин. В настоящее время нельзя дать ответ на вопрос о том, какой подход является оптимальным. Поэтому окончательное решение должен принимать лечащий врач после обсуждения с пациентом. Необходимо постоянно контролировать результаты лечения и добиваться снижения гликемии до близких к норме значений.

Диабет и реваскуляризация коронарных артерий

Рекомендации	Класс	Уровень
У больных СД коронарное шунтирование имеет преимущество перед чрескожным вмешательством на коронарных артериях	IIa	A
При плановом чрескожном вмешательстве на коронарных артериях больным СД показаны блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов	I	B
При стентировании у больных СД следует использовать стенты с лекарственным покрытием	IIa	B
Методом выбора реваскуляризации у больных СД и острым ИМ является первичное чрескожное вмешательство на коронарных артериях	I	A

Реваскуляризация коронарных артерий показана больным со стабильной ИБС и нестабильными форма-

ми заболевания, включая острый ИМ с подъемом сегмента ST, ОКС и профилактику внезапной сердечной смерти. У больных СД смертность и риск осложнений после АКШ выше, чем у пациентов, не страдающих СД. Сходные данные были получены при анализе результатов чрескожных вмешательств на коронарных артериях [488-490]. Влияние контроля гликемии на исходы реваскуляризации (инсулин или пероральные сахароснижающие средства) остается неясным.

Аортокоронарное шунтирование или чрескожное вмешательство

Эффективность чрескожных вмешательств и АКШ сравнивали в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Позднее были проведены исследования с целью сравнения результатов стентирования и АКШ при многосудистом коронарном атеросклерозе [474-477].

При анализе результатов исследования BARI в выборке больных СД прогноз после чрескожного вмешательства был хуже, чем после АКШ (табл. 14) [458,496]. Выживаемость в течение 7 лет во всей выборке составила 84,4% после хирургического лечения и 80,9% после чрескожного вмешательства ($p=0,043$), а у больных СД – 76,4% и 55,7%, соответственно ($p=0,001$). Разница выживаемости была выявлена только у больных СД, которым был наложен, по крайней мере, один анастомоз между внутренней маммарной артерией и коронарной артерией [459]. Дизайн BARI не предполагал специального изучения эффективности лечения больных СД. Данные о том, что у больных СД и коронарным атеросклерозом прогноз после чрескожного вмешательства хуже, чем после АКШ, не были подтверждены в крупном регистре [479]. В него вклю-

чали нерандомизированных пациентов, которые соответствовали критериям отбора в BARI. Методы реваскуляризации выбирали лечащие врачи и пациенты (табл. 14) [456,460]. Кроме того, в трех других исследованиях (RITA-1, CABRI и EAST), проведенных в эру баллонной ангиопластики, не был подтвержден вывод, сделанный в BARI (табл. 14) [471-473]. В исследовании AWESOME рандомизировали только пациентов с нестабильной стенокардией и высоким хирургическим риском. При чрескожных вмешательствах у 54% больных был установлен стент, а 11% пациентов получали блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов [477].

Вспомогательная терапия

Все исследования, упомянутые выше, не дают ответа на вопрос, являются ли чрескожное вмешательство или АКШ методами выбора у больных СД и многосудистым коронарным атеросклерозом. Сообщалось о том, что стенты, в том числе с лекарственным покрытием, улучшили результаты чрескожных вмешательств на коронарных артериях у больных СД. Тем не менее, только в одном небольшом исследовании специально изучались частота подострого тромбоза стента и рестеноза и отдаленные исходы у этой категории пациентов. Другие данные были получены в подгруппах пациентов, принимавших участие в исследованиях, изучавших эффективность стентирования и применения стентов с лекарственным покрытием [457,462,480-482]. По данным недавно проведенного мета-анализа, стенты с лекарственным покрытием у больных СД снижают риск рестеноза в течение первого года на 80% по сравнению с таковым у пациентов, которым имплантировали стенты без покрытия [483]. Необходимы дополнительные исследования с целью выбора оптимальной

Таблица 14. Исследования, в которых изучалась эффективность реваскуляризации у больных диабетом

Исследования	n	Длительность наблюдения, лет	Смертность, %		p
			АКШ	ЧКВ	
BARI [458]	353	7	23,6	44,3	<0,001
CABRI [471]	124	4	12,5	22,6	нд
EAST [472]	59	8	24,5	39,9	нд
BARI [460]	339	5	14,9	14,4	нд
АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное вмешательство на коронарных артериях					

Таблица 15. Реваскуляризация у больных диабетом и многосудистым стенозом в эру стентирования

Исследования	n	Наблюдение, лет	Смертность, %		Реваскуляризация, %		p для смертности
			АКШ	ЧКВ	АКШ	ЧКВ	
ARTS [474]	208	3	4,2	7,1	8,4	41,1	0,39
SoS [476]	150	1	0,8	2,5			нд
AWESOME [477]	144	5	34	26			0,27

стратегии реваскуляризации у больных СД и многосудистым коронарным атеросклерозом.

Мощные блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов улучшают результаты чрескожных вмешательств на коронарных артериях у больных СД. В трех рандомизированных исследованиях терапия абциксимабом привела к снижению смертности через год на 44%. Эти данные свидетельствуют о том, что подобные препараты показаны всем больным СД, которым проводятся чрескожные интракоронарные вмешательства [482]. Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины), такие как клопидогрель, позволяют предотвратить ранние и поздние тромботические осложнения стентирования, особенно у больных СД [438].

Причинами менее благоприятных исходов реваскуляризации у больных СД являются прогрессирование атеросклероза, выраженная эндотелиальная дисфункция и нарушения функции тромбоцитов и свертывания крови. Дополнительная терапия должна быть направлена на коррекцию этих расстройств. Особое внимание следует уделять сопутствующим заболеваниям и факторам риска. Однако в рандомизированных исследованиях эффективность воздействия на указанные состояния после реваскуляризации не изучалась. Сведений о том, может ли контроль гликемии снизить частоту рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных артериях и обеспечить сохранение проходимости шунта после АКШ, также нет. В исследовании Euro Heart Survey изучалось отношение врачей к медикаментозному и инвазивному лечению КБС у больных СД. СД не был фактором, определявшим выбор метода лечения больных со стабильной КБС [490]. Однако необходимо учитывать более высокую частоту повторной реваскуляризации после чрескожных вмешательств. По общему мнению, подходы к выбору метода реваскуляризации при ОКС должны быть одинаковыми у больных, страдающих и не страдающих СД [491].

Реваскуляризация и реперфузия при инфаркте миокарда

У больных СД ответ на различные стратегии лечения ИМ может различаться. У больных острым ИМ с подъемом сегмента ST тромболитические средства, по-видимому, менее эффективны, чем у пациентов без СД [495]. В целом, накапливаются данные, свидетельствующие о том, что предпочтительным методом реперфузии при ИМ с подъемом сегмента ST является чрескожное вмешательство на коронарных артериях, а не тромболитическое [496-498]. Неясно, касается ли это больных СД. Первичную ангиопластику рекомендовано считать методом выбора у пациентов группы высокого риска, к которым относятся больные СД [496,497]. Хотя тромболитическое лечение менее эффективно у больных СД, результаты реваскуляризации и реперфузии с помощью

чрескожного вмешательства также могут оказаться менее удовлетворительными вследствие более распространенного поражения коронарных артерий, меньшего диаметра сосудов и тенденции к более высокой частоте рестеноза [499,500]. У больных СД прогноз после ИМ с подъемом сегмента ST и реперфузии миокарда хуже, чем у пациентов без СД [400].

Число пациентов с СД и ИМ с подъемом сегмента ST велико, а прогноз для них неблагоприятный [395,501]. При мета-анализе в 11-ти рандомизированных исследованиях было показано, что первичное чрескожное вмешательство на коронарных артериях у больных СД улучшает прогноз по сравнению с тромболитической терапией [497,498]. Эти данные были подтверждены в двух других исследованиях [502,503]. Хирургическое вмешательство при ИМ с подъемом сегмента ST показано только в тех случаях, когда анатомия коронарных артерий не позволяет выполнить чрескожное вмешательство. Если подобное вмешательство оказалось неэффективным, площадь поврежденного миокарда велика или развиваются механические осложнения.

Нерешенные вопросы

У больных СД и КБС возможно проведение как чрескожного вмешательства коронарных артерий, так и АКШ, однако еще предстоит выяснить, какой из этих методов имеет преимущество. Только изучение эффективности современных методов реваскуляризации, включая стенты с лекарственным покрытием, позволит выбрать оптимальную стратегию лечения: АКШ, гибридные процедуры или чрескожное вмешательство. При идентификации подгрупп больных, которым показан тот или иной метод реваскуляризации, следует учитывать диффузный характер коронарного атеросклероза, тип СД, возможность ангиопластики, клиническую картину, наличие тотальной окклюзии, морфологию поражения и вовлечение в процесс передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, сопутствующие заболевания и другие факторы. Пока подобные исследования не завершены, существующие точки зрения остаются спекулятивными.

Сердечная недостаточность и сахарный диабет

Эпидемиологические аспекты

Распространенность сердечной недостаточности и нарушений обмена глюкозы

Распространенность сердечной недостаточности варьируется в различных исследованиях. У шведов она составила 0,6-6,2% и увеличивалась с возрастом. Этот показатель сходен с общей распространенностью сердечной недостаточности у мужчин и женщин в ис-

Рекомендации	Класс	Уровень
Ингибиторы АПФ рекомендуются в качестве препаратов первой линии у больных СД и сниженной функцией левого желудочка (±сердечной недостаточностью)	I	C
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов по эффективности сопоставимы с иАПФ у больных сердечной недостаточностью и могут быть использованы в качестве альтернативы или в комбинации с последними	I	C
Бета-блокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол) рекомендуются в качестве препаратов первой линии у больных СД и сердечной недостаточностью	I	C
Диуретики, особенно петлевые, играют важную роль в симптоматическом лечении больных СД с задержкой жидкости, связанной с сердечной недостаточностью	IIa	C
Антагонисты альдостерона могут быть добавлены к ингибиторам АПФ, бета-блокаторам и диуретикам у больных СД и тяжелой сердечной недостаточностью	IIb	C

следованиях, проводившихся в Роттердаме и Рейкьявике [514-516]. Значительно менее изучена распространенность СД в сочетании с сердечной недостаточностью. В исследовании, которое проводилось в Рейкьявике, частота этой комбинации составила 0,5% у мужчин и 0,4% у женщин. Она увеличивалась с возрастом. Сердечную недостаточность диагностировали у 12% больных СД и только 3% пациентов без него [516].

Заболеваемость сердечной недостаточностью и нарушениями обмена глюкозы

В Великобритании заболеваемость сердечной недостаточностью составила около 4 на 1000 человеко-лет и увеличивалась с возрастом. Сходные данные были получены в Финляндии [517,518]. Меньше информации имеется о связи сердечной недостаточности и нарушений углеводного обмена. В фремингемском исследовании заболеваемость сердечной недостаточностью в течение 18 лет у мужчин и женщин с СД была, соответственно, в 2 и 5 раз выше, чем у пациентов без СД [519]. В общей популяции пожилых итальянцев частота развития СД составила 9,6% в год у пациентов с сердечной недостаточностью [520].

Прогноз

При наличии СД и сердечной недостаточности про-

гноз неблагоприятный [521]. СД является важным фактором риска сердечно-сосудистой смерти у больных с дисфункцией левого желудочка, связанной с ИБС [522]. В общей популяции Рейкьявика выживаемость значительно снижалась при сочетании сердечной недостаточности и нарушений обмена глюкозы, даже после поправки на сердечно-сосудистые факторы риска и наличие ИБС [523].

Лечение

Эффективность лечения сердечной недостаточности у больных СД специально не изучалась. В подгруппах больных не всегда четко определены особенности СД и сахароснижающей терапии. Для лечения сердечной недостаточности у больных СД используют диуретики, ингибиторы АПФ и бета-блокаторы [420,506]. Предполагается, что адекватный контроль гликемии должен оказаться полезным у больных сердечной недостаточностью и СД.

Ингибиторы АПФ

Применение ингибиторов АПФ показано при наличии бессимптомной дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности, так как эти препараты уменьшают симптомы и снижают смертность. Ингибиторы АПФ эффективны при среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности у больных с СД и без него.

В исследовании SOLVD была продемонстрирована сходная эффективность эналаприла у больных с дисфункцией левого желудочка при наличии и отсутствии СД [530]. В исследовании ATLAS снижение смертности при лечении лизиноприлом в высоких и низких дозах у больных СД было сопоставимо с таковым у пациентов без СД [531]. У больных СД, получающих сахароснижающую терапию, после назначения ингибиторов АПФ наблюдали развитие гипогликемии [534,535]. В связи с этим, в начале лечения рекомендуется тщательно контролировать уровни глюкозы плазмы.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов могут быть использованы в качестве альтернативы ингибиторам АПФ для снижения заболеваемости и смертности у больных сердечной недостаточностью (или даже в комбинации с ингибиторами АПФ) [506]. Эффективность блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных сердечной недостаточностью и СД специально не изучалась, однако в крупных исследованиях результаты применения этих средств были сходными с таковыми ингибиторов АПФ [536-538].

Бета-блокаторы

Бета-блокаторы снижают утилизацию свободных

жирных кислот миокардом и, соответственно, изменяют пути метаболизма у больных СД2 [539,540]. Применение бета-блокаторов у больных СД и сердечной недостаточностью специально не изучалось. В крупных исследованиях в подгруппах больных СД бета-блокаторы снижали смертность и уменьшали симптомы среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности. Их эффективность была сопоставимой у пациентов с СД и без него. У больных СД смертность значительно выше, поэтому NNT (количество больных, которых необходимо пролечить для профилактики одного случая смерти), наоборот, ниже. С учетом результатов клинических исследований, для лечения сердечной недостаточности у больных СД могут быть рекомендованы следующие бета-блокаторы: метопролол (MERIT-HF), бисопролол (CIBIS II) и карведилол (COPERNICUS и COMET) [432,541-545].

Диуретики

Диуретики используют для уменьшения симптомов, связанных с задержкой жидкости. Однако злоупотреблять ими не следует, так как эти препараты вызывают активацию нейрогуморальных систем [506]. Хотя результаты лечения диуретиками у больных СД специально не изучались, рекомендуется в этом случае использовать петлевые диуретики, а не препараты, ухудшающие контроль гликемии [546].

Антагонисты альдостерона

Добавление антагонистов альдостерона показано при тяжелых формах сердечной недостаточности [547]. В клинических исследованиях эффективность антагонистов альдостерона у больных СД и сердечной недостаточностью специально не изучалась. Применять блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы следует осторожно, контролируя функции почек и уровень калия, так как у пациентов с СД и сердечной недостаточностью нередко наблюдается нефропатия.

Сахароснижающая терапия и контроль метаболизма

Инсулин

Основным эффектом инсулина является снижение уровня глюкозы в крови, однако он может также увеличивать миокардиальный кровоток, снижать частоту сердечных сокращений и вызывать небольшое увеличение сердечного выброса [548,549]. Вопрос об инсулинотерапии у больных СД и сердечной недостаточностью продолжает дискутироваться. Показано, что она может улучшать функцию миокарда, но одновременно ассоциируется с увеличением смертности [540,550]. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения эффектов инсулина у больных СД и сердечной недостаточностью. В целом считается, что адекват-

ный контроль гликемии дает благоприятный эффект у таких пациентов [524], однако эта гипотеза не проверена в проспективных клинических исследованиях.

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы (сенситизаторы инсулина) используются в качестве сахароснижающих средств у больных СД. Учитывая риск задержки жидкости, их считают противопоказанными больным сердечной недостаточностью III-IV функционального класса [552]. Однако они могут быть использованы в более легких случаях (I-II функциональный класс).

Модуляторы метаболизма

Целесообразность применения триметазидина, этосмоксира и дихлорацетата, которые активируют гликолиз в миокарде, у больных с дисфункцией миокарда и СД не доказана [553-556].

Аритмии: фибрилляция предсердий и внезапная сердечная смерть

Рекомендации	Класс	Уровень
Аспирин и антикоагулянты должны использоваться у больных СД и фибрилляцией предсердий для профилактики инсульта	I	C
Антикоагулянтную терапию (МНО 2-3) следует проводить всем больным с фибрилляцией предсердий и СД при отсутствии противопоказаний	Ila	C
Контроль гликемии даже на стадии преддиабета имеет большое значение для профилактики развития изменений, предрасполагающих к внезапной сердечной смерти	I	C
Микроангиопатия и нефропатия указывают на высокий риск внезапной сердечной смерти у больных СД	Ila	B

Сахарный диабет, фибрилляция предсердий и риск инсульта

Сахарный диабет и фибрилляция предсердий

СД нередко диагностируют у больных с фибрилляцией предсердий. По данным исследования ALFA, частота СД у больных с фибрилляцией предсердий составила 13,1%; таким образом, по частоте ассоциаций с фибрилляцией предсердий сахарный диабет уступал только сердечной недостаточности и артериальной гипертонии [561]. Частота фибрилляции предсердий зависит от нескольких сердечных и несердечных факторов риска. В исследовании Mantoba Follow-up [562] изучалась частота развития фибрилляции предсердий с поправкой на возраст у 3983-х мужчин. По данным

однофакторного анализа, СД увеличивал ее относительный риск в 1,82 раза. Однако при многофакторном анализе ассоциация с СД оказалась недостоверной. Это свидетельствует о том, что повышение риска фибрилляции предсердий могло быть следствием КБС, артериальной гипертонии или сердечной недостаточности.

Во фремингемском исследовании [563] СД тесно ассоциировался с фибрилляцией предсердий. Эта связь сохранялась после внесения поправки на возраст и другие факторы риска (относительный риск 1,4 у мужчин и 1,6 у женщин). Хотя механизмы выявленной зависимости не выяснены, СД, по-видимому, способствует развитию фибрилляции предсердий.

Сахарный диабет и риск инсульта при фибрилляции предсердий

Изучалась эффективность первичной профилактики инсульта варфарином и аспирином [565]. На момент рандомизации у 14% больных имелся СД. Факторами риска, которые позволяли предсказать инсульт при многофакторном анализе, были пожилой возраст, артериальная гипертония, перенесенные транзиторная ишемическая атака (ТИА) или инсульт и СД. СД оказался независимым фактором риска инсульта (относительный риск 1,7).

Частота эмболий из предсердий у больных с фибрилляцией предсердий увеличивается при снижении скорости кровотока в ушке левого предсердия и наличии дополнительных эхосигналов при чреспищеводном ультразвуковом исследовании [575]. Продемонстрирована связь между числом дополнительных факторов риска у больных с фибрилляцией предсердий, включая СД, и наличием дополнительных эхосигналов и снижением скорости кровотока [576]. Это свидетельствует о том, что такие факторы, как артериальная гипертония и СД, могут оказать влияние на сложные механизмы тромбоэмболий.

Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий

Был проведен мета-анализ 16-ти рандомизированных клинических исследований у 9874-х больных с целью изучения эффективности антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий [577]. Пероральные антикоагулянты оказались эффективными средствами первичной и вторичной профилактики инсульта у 2900 пациентов; снижение относительного риска составило 62% (95% ДИ 48-72). Первичная и вторичная профилактика привели к снижению абсолютного риска на 2,7% и 8,4% в год, соответственно. Антикоагулянтная терапия сопровождалась увеличением частоты больших внечерепных кровотечений на 0,3% в год. Аспирин снизил риск инсульта на 22% (95% ДИ

2-38). Первичная и вторичная профилактика аспирином вызывали снижение абсолютного риска на 1,5% и 2,5% в год, соответственно. В 5-ти исследованиях, сравнивающих антикоагулянты и антитромбоцитарные средства у 2837 пациентов, варфарин по эффективности превосходил аспирин: снижение относительного риска на 36% (95% ДИ 14-52). Эти данные получены у больных как с постоянной, так и пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

Пероральные антикоагулянты весьма полезны при высоком риске инсульта, тогда как при низком риске его развития опасность перевешивает пользу. Таким образом, количественная оценка риска инсульта имеет ключевое значение для выделения пациентов с фибрилляцией предсердий, которым антикоагулянтная терапия может принести максимальную пользу.

Сахарный диабет и стратификация риска инсульта

Предложены различные схемы стратификации риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. В большинстве из них СД учитывается как важный фактор риска инсульта. Пациентов разделяют на группы низкого, среднего и высокого риска с учетом возраста, наличия инсульта или ТИА в анамнезе и дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертония, СД, ИБС и сердечная недостаточность. В одной из схем больных СД относят к группе высокого риска независимо от возраста [565]. В схеме Американской коллегии торакальных врачей (АССР) их относят к группе среднего риска, а при наличии еще одного фактора – к группе высокого риска [578]. В то же время, в схему SPATRIAL СД не включен как фактор риска [579]. Две схемы – CHADS2 (аббревиатура отдельных факторов риска – сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст старше 75 лет, диабет, инсульт или ТИА в анамнезе) и Фремингемская – предполагают расчет индексов [580,581]. При использовании CHADS2 два балла присваиваются перенесенному инсульту или ТИА и один балл – другим факторам риска. Фремингемский индекс рассчитывается с учетом возраста (0-10 баллов), пола (6 баллов – женщины, 0 – мужчины), артериального давления (0-4 балла), СД (4 балла) и перенесенных инсульта и ТИА (6 баллов). В проспективном когортном исследовании изучалась информативность 5-ти схем стратификации риска инсульта у 2800 пациентов с неревматической фибрилляцией предсердий, которым назначали аспирин [582]. Все схемы позволяли предсказать развитие инсульта, однако число пациентов, отнесенных к группам низкого и высокого риска, значительно различалось. Во всех 5-ти случаях больных с фибрилляцией предсердий, перенесших церебральную ишемию, относили к группе высокого риска. Однако только индекс CHADS2 позволял идентифици-

ровать пациентов из группы первичной профилактики, у которых имелся высокий риск инсульта. Следует отметить, что наличие СД имеет большое значение для стратификации риска при использовании этой схемы. В 2006 г. рабочая группа Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца/Европейского общества кардиологов (ACC/ANA/ESC) [583] отнесла СД к умеренным факторам риска наравне с возрастом старше 75 лет, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка менее 35%.

Антитромботическая терапия у больных сахарным диабетом

В руководствах ACC/ANA/ESC [583] и ACCP [584] рекомендуется проводить антитромботическую терапию всем больным с фибрилляцией предсердий при отсутствии противопоказаний. Антитромботический препарат следует выбирать с учетом абсолютного риска инсульта и вероятности кровотечения. Больным с постоянной или пароксизмальной фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт или ТИА, антикоагулянтная терапия показана независимо от возраста или наличия дополнительных факторов риска (целевое МНО 2,0-3,0). При наличии, по крайней мере, двух умеренных факторов риска тромбоэмболий, одним из которых является СД, также необходимо проводить антикоагулянтную терапию. При повышенном риске кровотечений (например, возраст старше 75 лет), но отсутствии явных противопоказаний целевое МНО может быть ниже (2,0; от 1,6 до 2,5).

В соответствии с рекомендациями ACC/ANA/ESC 2006 г. при наличии только одного умеренного фактора риска больным с фибрилляцией предсердий может проводиться терапия аспирином в дозе 81-325 мг/сут или антикоагулянтами. Аспирин в дозе 325 мг может быть использован в качестве альтернативы антикоагулянтам при наличии противопоказаний к их применению. У всех больных с фибрилляцией предсердий, которым показана антикоагулянтная терапия, МНО следует измерять, по крайней мере, один раз в неделю с начала лечения, а затем ежемесячно (после стабилизации состояния).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что СД является фактором риска инсульта. Это необходимо учитывать при выборе адекватной терапии.

Внезапная сердечная смерть Эпидемиология внезапной сердечной смерти у больных сахарным диабетом

СД ассоциируется с более высокой смертностью после ИМ. В то же время, данные о влиянии СД на риск внезапной сердечной смерти противоречивы. Оценить ее частоту в клинических исследованиях сложно

по методологическим причинам. Критерии внезапной сердечной смерти могут значительно различаться. Выделение внезапной смерти может быть субъективным, особенно если она наступила без свидетелей. Кроме того, на частоту внезапной сердечной смерти могут оказать влияние методы установления причины смерти (аутопсия, свидетельство о смерти или другая информация) [585]. При изучении связи между СД и внезапной сердечной смертью эти проблемы удваиваются, так как критерии диагностики нарушения толерантности к глюкозе/СД могут различаться. В связи с этим, неоднозначность результатов исследований, в которых изучалась роль СД как фактора риска внезапной сердечной смерти, не вызывает удивления. Крупные и длительные (более 20-ти лет) исследования подтверждают положительную связь между СД и внезапной сердечной смертью.

Во фремингемском исследовании СД ассоциировался с увеличением риска внезапной сердечной смерти у пациентов любого возраста (почти в 4 раза). У женщин этот риск был выше, чем у мужчин [586]. В Nurses' Health Study [587] 121701 женщину в возрасте 30-55 лет наблюдали в течение 22-х лет. Внезапная сердечная смерть была первым симптомом ССЗ в 69% случаев, хотя практически у всех внезапно умерших женщин имелся, по крайней мере, один сердечно-сосудистый фактор риска. СД оказался очень мощным фактором риска, который ассоциировался почти с 3-кратным увеличением риска внезапной сердечной смерти, в то время как артериальная гипертензия и ожирение увеличивали этот риск в 2,5 и 1,6 раза, соответственно. СД повышал относительный риск внезапной сердечной смерти у представителей различных этнических групп. В Honolulu Heart Programme [588] изучалась роль СД как фактора риска у пациентов среднего возраста, которых наблюдали в течение 23-х лет. У больных СД и нарушенной толерантностью к глюкозе относительный риск смерти был выше, чем у пациентов, не страдавших СД. Недавно в Paris Prospective Study [589] было показано, что СД ассоциируется с увеличением риска внезапной сердечной смерти, но не фатального ИМ. В Group Health Cooperative [590], где исследовали 5840 пациентов, СД также оказался мощным фактором риска внезапной сердечной смерти.

Патогенез внезапной сердечной смерти при сахарном диабете

У больных СД повышена частота сердечных аритмий, в том числе фибрилляции желудочков. Причины электрической нестабильности миокарда у таких пациентов, по-видимому, обусловлены взаимодействием нескольких факторов: (1) атеросклероз и (2) микроангиопатия способствуют развитию ишемии миокарда, которая предрасполагает к возникновению нарушений ритма

сердца; (3) диабетическая автономная нейропатия [592,593] приводит к нарушению рефлексов и иннервации сердца и оказывает влияние на его электрическую стабильность; (4) на ЭКГ у больных сахарным диабетом выявляют нарушения реполяризации в виде удлинения интервала QT и изменения зубца T [593], которые могут отражать нарушения тока калия [595]. Можно предположить, что все это способствует внезапной сердечной смерти при СД.

Jouven и соавт. [590] сравнивали риск внезапной сердечной смерти в группах пациентов с различными уровнями гликемии. Более высокие ее значения ассоциировались с повышением риска внезапной сердечной смерти. Увеличение риска смерти (с поправкой на возраст, курение, систолическое АД, заболевание сердца и сахароснижающую терапию) выявили даже у пациентов с пограничным СД, критерием которого служила постпрандиальная гликемия от 7,7 до 11,1 ммоль/л (140-200 мг%): относительный риск составил 1,24 по сравнению с пациентами с нормогликемией. Наличие микроангиопатии (ретинопатии или протеинурии) и женский пол увеличивали риск внезапной сердечной смерти во всех группах. Это исследование продемонстрировало линейную связь между НТГ и риском внезапной сердечной смерти. Полученные данные согласуются с современной концепцией сердечно-сосудистого риска, который повышается при возрастании уровней глюкозы даже в нормальных пределах [64].

Во фремингемском исследовании [600] изучалось влияние уровней глюкозы на вариабельность сердечного ритма. Высокая гликемия ассоциировалась со снижением вариабельности сердечного ритма. Сходные данные были получены в исследовании ARIC [601], в котором нарушения вегетативной функции сердца и вариабельности сердечного ритма определялись даже на стадии преддиабета. Эти два исследования подтвердили, что уровни глюкозы следует рассматривать как непрерывный показатель, оказывающий влияние на вегетативную регуляцию сердца. К сожалению, дизайн исследований не позволял получить ответ на вопрос о том, является ли сниженная вариабельность сердечного ритма у больных СД независимым фактором риска внезапной сердечной смерти. В настоящее время ответ на этот вопрос не получен.

Целью Rochester Diabetic Neuropathy Study [602] было изучение риска внезапной сердечной смерти и роли диабетической автономной нейропатии в выборке из 462-х больных СД, которых наблюдали в течение 15-ти лет. По данным однофакторного анализа, достоверно ассоциировались с риском внезапной сердечной смерти пожилой возраст, уровень холестерина ЛВП, стадия нефропатии, креатинин, микроальбуминурия и протеинурия, перенесенный ИМ, удлиненный корригированный интервал QT, блокада ножки пучка Гиса, суммар-

ный индекс тяжести автономной нейропатии. При аутопсии было установлено, что у всех внезапно умерших пациентов имелись признаки поражения коронарных артерий или миокарда. При двухфакторном анализе автономная дисфункция, QT и уровень ЛВП утрачивали свое значение после внесения поправки на нефропатию. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что дисфункция почек и атеросклероз коронарных артерий являются основными независимыми факторами риска внезапной сердечной смерти, в то время как автономная нейропатия и длина QT не позволяют предсказать вероятность ее развития. К сожалению, в этом исследовании вариабельность сердечного ритма не включали в многофакторный анализ. Таким образом, роль вариабельности сердечного ритма как независимого фактора риска внезапной сердечной смерти у больных СД остается неясной.

На основании имеющихся данных создается впечатление, что нарушение толерантности к глюкозе, даже на стадии преддиабета, ассоциируется с прогрессированием различных нарушений, которые оказывают неблагоприятное влияние на выживаемость и предрасполагают к внезапной сердечной смерти. Однако независимые факторы риска внезапной сердечной смерти при СД, которые позволяли бы разработать схему стратификации риска, необходимую для профилактики неблагоприятных исходов, пока окончательно не установлены. В одном исследовании факторами риска внезапной сердечной смерти у больных СД были микроангиопатия и нефропатия.

Поражение периферических и церебральных сосудов

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем больным СД2 и цереброваскулярным заболеванием рекомендуется лечение аспирином в низкой дозе	IIa	B
У больных СД и поражением периферических сосудов в отдельных случаях возможно лечение клопидогрелем и низкомолекулярными гепаринами	IIb	B
Больным с критической ишемией конечности следует, по возможности, выполнить реваскуляризацию	I	B
Альтернативой реваскуляризации при критической ишемии конечности является инфузия простагличина	I	A

Поражение периферических сосудов

Введение

У больных СД в 2-4 раза выше частота атеросклероза периферических артерий, а снижение лодыжечно-

плечевого индекса обнаруживают примерно в 15% случаев [603-605]. Клинические проявления сужения периферических сосудов включают в себя перемежающуюся хромоту и ишемию конечностей. Нарушение периферического кровотока, связанное с диабетической макро- и микроангиопатией, является самой распространенной нетравматической причиной ампутации конечностей. Распространенность поражения периферических артерий зависит от возраста, длительности СД и наличия периферической нейропатии. Последняя может маскировать симптомы ишемии конечностей, что затрудняет своевременную диагностику.

Ранняя диагностика поражения периферических артерий у больных СД имеет большое значение для профилактики прогрессирования таких осложнений и оценки общего сердечно-сосудистого риска. У больных СД обструкция сосудов часто развивается на более дистальном уровне, чем у пациентов без диабета. В типичном случае поражаются подколенная артерия и сосуды голени [606,607]. Характерным признаком поражения артерий у больных СД является также кальциноз средней оболочки сосудов [607,608].

Диагноз

Симптомы ишемии нижних конечностей при диабетической нейропатии часто атипичны. Пациенты могут жаловаться не на боли, а на усталость в ногах и неспособность ходить с нормальной скоростью. Ключевое значение для диагностики имеет физикальное обследование, в частности пальпация пульса на артериях ног и их осмотр. Признаки ишемии нижних конечностей включают эритему, бледность кожи при подъеме нижней конечности, отсутствие роста волос и дистрофию ногтей.

Объективным симптомом поражения периферических сосудов является снижение лодыжечно-плечевого индекса (отношение давления на лодыжке и в плечевой артерии). В норме он превышает 0,9. Лодыжечно-плечевой индекс менее 0,5 или давление на лодыжке менее 50 мм рт. ст. указывают на тяжелое нарушение периферического кровотока. Индекс более 1,3 свидетельствует об увеличении жесткости стенок артерий, что у больных СД обычно связано с атеросклерозом.

Симптомы критической ишемии конечности включают боль в покое, язвы и гангрену, которые развиваются в результате окклюзии артерий [609]. Диабетическая стопа может иметь место при нормальной макроциркуляции. Причиной этого осложнения являются изменения микроциркуляции и нейропатия [610].

Тщательное изучение анатомии сосудов обосновано только в тех случаях, когда показана реваскуляризация пораженных артерий. Методом выбора является дуплексное сканирование. Ангиографию проводят только в случаях возможного инвазивного восстанов-

Таблица 16. Исследования периферического кровотока у больных диабетом

Кабинет врача во всех случаях	
Осмотр	Эритема
	Бледность в возвышенном положении
	Отсутствие роста волос
	Дистрофия ногтей
	Язва или гангрена
Пальпация	Пульс
	Сухость и температура кожи
	Чувствительность
Измерение давления	Давление на лодыжке и руке
Сосудистая лаборатория (если необходимо)	
Измерение дистального и/или сегментарного давления	
Осциллография	
Проба на тредмиле	
Дуплексное сканирование	
Оценка микроциркуляции	
Чрескожное давление кислорода	
Капилляроскопия	
Радиологическая лаборатория	
Магнитно-резонансная томография	
Ангиография	

ления артериального кровотока. В табл. 16 перечислены различные методы оценки периферического кровотока.

Лечение

Общие меры и блокаторы функции тромбоцитов

Больные СД и поражением периферических артерий нуждаются в активных мероприятиях, направленных на снижение общего сердечно-сосудистого риска (см. выше). Необходимо проводить агрессивное лечение артериальной гипертонии, хотя у больных с критической ишемией конечности и очень низким дистальным перфузионным давлением слишком резкое снижение АД может оказаться опасным. Сохранение жизнеспособности тканей нижних конечностей имеет приоритетное значение, пока не будет ликвидирована критическая ситуация. В таких случаях АД следует поддерживать на уровне, необходимом для адекватного кровотока в артериях нижних конечностей.

Применение аспирина в дозе 75-250 мг/сут показано всем больным СД2 и ССЗ (при отсутствии специальных противопоказаний), а также при тяжелом поражении периферических артерий. В определенных случаях может потребоваться добавление клопидогреля или дипиридамола и низкомолекулярных гепаринов [611-614].

У больных с нейропатическими язвами необходимо устранить любое давление на пораженный участок;

иногда приходится использовать кресло-каталку. Язвы чаще всего заживают без какого-либо вмешательства. Пациенты с диабетической стопой должны находиться под наблюдением специалиста [610]. К сожалению, ампутацию нередко проводят в тех случаях, когда тщательное консервативное лечение позволило бы сохранить конечность.

Реваскуляризация

Всем больным с критической ишемией конечности следует пытаться проводить реваскуляризацию (ангиопластику или шунтирование) [609]. Чрескожная транслюминальная ангиопластика является методом выбора при непротяженном стенозе бедренной артерии. Проксимальная ангиопластика может быть проведена в сочетании с шунтированием дистального сосуда. Больным с перемежающейся хромотой реваскуляризацию проводят в случае инвалидизации и поражения проксимальных сосудов [609]. При необходимости шунтирования дистальных сосудов показан более консервативный подход.

Медикаментозное лечение критической ишемии конечности

Единственным лекарственным средством, которое оказывает доказанное положительное влияние на прогноз больных с критической ишемией конечностей, является синтетический простагландин (иломедин, илопрост). Его вводят внутривенно ежедневно в течение 2-4-х нед. По данным мета-анализа, он уменьшает боль и размеры язв по сравнению с плацебо. Еще важнее тот факт, что через 6 мес вероятность сохранения жизни и обеих конечностей составила 65% в группе илопроста и 45% в группе плацебо [615].

Инсульт

Рекомендации	Класс	Уровень
Для профилактики инсульта более серьезное значение имеет снижение АД, а не выбор конкретного препарата. Подавление ренин-ангиотензиновой системы может давать дополнительный эффект, выходящий за рамки снижения АД	IIa	B
Больным СД и острым инсультом лечение проводят по тем же принципам, что больным без СД	IIa	C

Введение

Относительный риск инсульта у больных СД повышен в 2,5-4,1 раза у мужчин и в 3,6-5,8 раза у женщин. Даже с поправкой на другие факторы риска он все равно повышен более чем в 2 раза. Это свидетельствует о том, что СД является независимым фактором риска ин-

сульта. Связь между гипергликемией как таковой и инсультом менее изучена, чем ассоциация между гипергликемией и ИМ. Диабетические осложнения (такие как протеинурия, ретинопатия и автономная нейропатия) увеличивают риск развития инсульта [619,620]. Обычно наблюдается ишемический инсульт. ТИА позволяет предсказать развитие инсульта в течение 90 дней, что отражает значение ТИА, особенно у больных СД [623].

Профилактика инсульта

Меры профилактики инсульта должны быть комплексными и включать лечение артериальной гипертонии, гиперлипидемии, микроальбуминурии и гиперлипидемии, а также применение антитромбоцитарных препаратов.

Исследования HOPE и PROGRESS показали, что эффект ингибиторов АПФ в профилактике инсульта нельзя объяснить только снижением АД; кроме того, он проявлялся у пациентов с нормотонией [373,624]. В исследовании LIFE сходная тенденция была выявлена при применении блокатора ангиотензиновых рецепторов [378]. Однако в нескольких других исследованиях, включая ALLHAT, не было выявлено преимуществ какого-либо определенного класса антигипертензивных препаратов [380,384].

В исследовании HPS было рандомизировано 5963 больных СД, которые получали плацебо или симвастатин в дозе 40 мг. Лечение статином привело к снижению частоты инсульта на 24% [344].

Антитромбоцитарная терапия снижает частоту инсульта у больных СД и может использоваться как для первичной, так и вторичной профилактики [625]. Аспирин в низкой дозе (75-250 мг/сут) является препаратом выбора, однако в случае его плохой переносимости следует использовать клопидогрель в дозе 75 мг/сут [438,613]. У больных с рецидивирующим инсультом следует рассмотреть возможность применения аспирина в комбинации с дипиридамолом [626,627]. Комбинированная терапия аспирином и клопидогрелем сопровождалась увеличением риска кровотечения и не имела преимуществ в отношении профилактики сердечно-сосудистых исходов в исследовании MATCH (68% из 7599 больных страдали СД) [628]. В исследовании CHARISMA комбинированная терапия аспирином и клопидогрелем также не давала дополнительного эффекта [629].

Высокая частота раннего инсульта после ТИА является основанием для обследования пациента в течение ближайших 7 дней. Показаны эхокардиография и ультразвуковое исследование сонных артерий. Наличие церебральных микроэмболий, которые могут быть выявлены с помощью транскраниальной доплерографии, указывает на высокий риск развития

неврологических осложнений [631]. После ТИА и инсульта, обусловленных поражением сонных артерий, следует оптимизировать медикаментозное лечение, чтобы избежать необходимости в неотложном вмешательстве на сонной артерии [632]. Эффективным методом профилактики инсульта у больных с выраженным стенозом сонной артерии является каротидная эндартерэктомия [632]. Осложнения во время и после этого вмешательства у больных СД развиваются чаще, чем у пациентов без СД; поэтому при решении вопроса о реваскуляризации следует учитывать общий риск осложнений [633]. Альтернативой эндартерэктомии являются ангиопластика и стентирование, которые по эффективности не уступают первому вмешательству и могут стать методами выбора у больных группы высокого риска [634].

Лечение острого инсульта

Лечение острого инсульта при СД проводят так же, как у больных без СД. В первые 3–4 ч эффективным методом лечения ишемического инсульта является тромболизис [635]. Он снижает летальность и риск осложнений, но сопровождается увеличением частоты кровотечений; эффективность этого метода у больных СД нуждается в дополнительном изучении (регистр SITS-MOST; www.acutestroke.org).

Консервативное ведение больных инсультом предполагает тщательный контроль жизненно важных функций и оптимизацию циркуляции и метаболизма (включая улучшение контроля гликемии) в специализированных отделениях [636]. Уже на раннем этапе следует проводить реабилитацию и корректировать имеющиеся нарушения (см. раздел «Профилактика инсульта»). Результаты исследований свидетельствуют о том, что антигипертензивная терапия в острую фазу инсульта дает благоприятный эффект, однако в настоящее время рекомендуется снижать только очень высокое АД (систолическое АД более 220 мм рт. ст. и/или диастолическое АД более 120 мм рт. ст.). Более низкие значения АД следует снижать осторожно. Необходимо избегать резкого уменьшения АД до уровней, которые могут привести к нарастанию ишемии головного мозга. В первые сутки целесообразно снижать АД не более чем на 25% [637].

Интенсивная терапия

Гипергликемия и исходы критических состояний

Стресс, вызванный критическими заболеваниями, приводит к развитию метаболических и эндокринных нарушений. У больных обычно развивается гипергликемия, которая является следствием инсулинорезистентности и ускоренной продукции глюкозы. Это состояние

Рекомендации	Класс	Уровень
Жесткий контроль гликемии с помощью интенсифицированной инсулинотерапии снижает смертность и риск осложнений у взрослых больных, которым проводятся операции на сердце	I	B
Жесткий контроль гликемии с помощью интенсифицированной инсулинотерапии снижает смертность и риск осложнений у взрослых больных, находящихся в критическом состоянии	I	A

называют «стрессорным диабетом» [638,639]. В острую фазу критических заболеваний продукция глюкозы печенью увеличивается за счет усиления глюконеогенеза и гликогенолиза, хотя уровни инсулина, который в норме подавляет оба процесса, остаются высокими. Большое значение имеют повышенные уровни глюкагона, кортизола, гормона роста, катехоламинов и цитокинов [640–645]. Помимо стимуляции продукции глюкозы, развитию гипергликемии способствует нарушение утилизации глюкозы периферическими тканями.

В ряде исследований было установлено, что гипергликемия является фактором риска развития осложнений и смерти у таких пациентов. При мета-анализе у больных ИМ выявлена тесная ассоциация между стрессорной гипергликемией и повышенным риском госпитальной смертности и застойной сердечной недостаточности или кардиогенного шока [646]. Даже небольшое повышение уровня глюкозы крови натошак у больных КБС, которым проводятся чрескожные вмешательства на коронарных артериях, сопровождалось значительным увеличением риска смерти [647]. При коронарном шунтировании уровни глюкозы позволяли предсказать позднюю экзтубацию [648]. Даже умеренная гипергликемия вызывает значительное увеличение госпитальной смертности [649]. Примерно 30% больных были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по поводу заболеваний сердца. Кроме того, гипергликемия ассоциировалась с ухудшением прогноза после инсульта [651], тяжелого поражения головного мозга [652,653], травм [654,655] и тяжелых ожогов [656].

Интенсифицированная инсулинотерапия при критических заболеваниях

В крупном проспективном рандомизированном и контролируемом исследовании у большой группы больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) (преимущественно после распространенных операций или по поводу послеоперационных осложнений) была продемонстрирована эффективность интенсифицированной инсулинотерапии [445]. У пациентов контрольной группы инсулин назначали только при выраженной гипергликемии, превы-

шавшей 11,9 ммоль/л (215 мг%). Ее старались поддерживать на уровне 10,0-11,1 ммоль/л (180-200 мг%). В этой группе средний уровень глюкозы крови составлял около 8-9 ммоль/л (150-160 мг%). В основной группе проводили интенсифицированную инсулинотерапию для снижения уровня глюкозы крови до 4,4-6,1 ммоль/л (80-110 мг%). В этой группе средняя гликемия достигла нормальных значений. Явления, связанные с гипогликемией, отсутствовали. Жесткий контроль гликемии сопровождался значительным снижением смертности в ОИТ с 8,0 до 4,5% (на 43%). Эффект лечения был наиболее выраженным у пациентов, которые находились в ОИТ более 5-ти дней. В этом случае летальность в ОИТ снизилась с 20,2 до 10,6%, а госпитальная летальность – с 26,3 до 16,8%. Более 60% больных перенесли операции на сердце. В этой выборке интенсифицированная инсулинотерапия привела к снижению летальности в ОИТ с 5,1 до 2,1%.

Интенсифицированная инсулинотерапия не только снижает летальность, но и предупреждает развитие тяжелых осложнений, включая полинейропатию, бактериемию, анемию и острую почечную недостаточность [445], а также ассоциируется со снижением длительности механической вентиляции легких и пребывания в ОИТ. Эффект терапии был сопоставимым в различных выборках пациентов, в том числе с заболеваниями серд-

ца. В последней выборке интенсифицированная инсулинотерапия улучшала также отдаленный прогноз, если ее продолжали в течение, по крайней мере, 3-х дней после поступления в ОИТ. Улучшение выживаемости сохранялось спустя 4 года [657]. У больных с изолированным повреждением головного мозга интенсифицированная инсулинотерапия предупреждала развитие вторичного поражения периферической и центральной нервной систем и улучшала течение позднего реабилитационного периода [657]. Недавно в крупном рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что у терапевтических пациентов, госпитализированных в ОИТ, схема контроля гликемии, предложенная для хирургических пациентов, оказывается не менее эффективной [445,659]. У 1200 пациентов было выявлено значительное снижение риска осложнений (в том числе поражения почек), сокращение длительности механической вентиляции легких и срока пребывания в ОИТ и стационаре. В выборке женщин он несколько выше, чем у мужчин. У больных с впервые выявленным СД частота повторного ИМ, инсульта и смерти в течение 1-го г. после ИМ сходна с таковой у пациентов с ранее диагностированным СД [406]. Основные осложнения ОКС включают в себя рецидивирующую ишемию миокарда, дисфункцию левого желудочка, тяжелую сердечную недостаточность, электри-

Таблица 17. Опубликованные исследования интенсифицированной инсулинотерапии у больных, находящихся в критическом состоянии.

	Van den Berghe et al [445]	Van den Berghe et al [659]	Krinsley [660]	Grey and Perdrizet [661]	Furnary et al [662]
Выборка больных	Хирургические	Терапевтические	Хирургические/ терапевтические	Хирургические	Операции на сердце у больных диабетом
Число больных	1548	1200/767*	1600	61	4864
Рандомизация	да	да	нет	да	нет
Целевая гликемия	<6,1	<6,1	<7,8	<6,7	<8,3
Смертность	↓	↓	↓		↓
Полинейропатия критического состояния	↓				
Бактериемия/тяжелые инфекции	↓	–	–	↓	
Острая почечная недостаточность	↓	↓	↓		
Трансфузии крови	↓		↓		
Длительность искусственной вентиляции легких	↓	↓			
Длительность госпитализации	↓		↓		↓
Инфекции грудины					↓
* риск осложнений в выборке intention-to-treat (n=1200), риск осложнений и смертность у больных, которые находились в ОИТ в течение, по крайней мере, 3-х дней (n=767)					

ческую нестабильность, повторный ИМ, инсульт и смерть. Большинство из них значительно чаще встречается у больных СД (см. табл. 17 в полном тексте рекомендаций на www.escardio.org) [388,391,397-406].

Механизмы улучшения прогноза при интенсифицированной инсулинотерапии

С помощью многофакторного регрессионного анализа было показано, что гипергликемия и высокие дозы инсулина ассоциируются с высоким риском смерти [665]. Следовательно, именно контроль гликемии, а не другие эффекты инсулина способствуют улучшению выживаемости при интенсифицированной инсулинотерапии. Ассоциация между высокими дозами инсулина и летальностью, вероятно, объясняется более выраженной инсулинорезистентностью у тяжелых больных. Риск смерти линейно зависит от выраженности гипергликемии [665]. У больных с умеренной гипергликемией на фоне стандартной инсулинотерапии (6,1-8,3 ммоль/л или 110-150 мг%) риск смерти был ниже, чем у пациентов с выраженной гипергликемией (8,3-11,1 ммоль/л или 150-200 мг%). При этом у первых риск смерти был выше, чем у больных, получавших интенсифицированную инсулинотерапию (гликемия <6,1 ммоль/л, или 110 мг%). Другие исследования подтверждают, что снижение летальности отражает контроль гликемии/метаболизма, а не абсолютные дозы инсулина [649,666]. Жесткий контроль гликемии (менее 6,1 ммоль/л, или 110 мг%) имеет важнейшее значение для профилактики осложнений у критических больных, в том числе полинейропатии, бактериемии, анемии и острой почечной недостаточности [665]. Удивительно, что контроль гликемии в течение короткого срока, когда больной нуждается в интенсивной терапии, позволяет снизить риск самых опасных осложнений критических заболеваний. Нормальные клетки защищаются от умеренной гипергликемии путем снижения активности транспортеров глюкозы [667]. С другой сто-

роны, хроническая гипергликемия приводит к развитию диабетических осложнений, только если она сохраняется в течение длительного срока. Таким образом, гипергликемия является более токсичной у критических пациентов, чем у здоровых людей и больных СД. Определенное значение может иметь независимое от инсулина усиление захвата глюкозы, опосредованное транспортерами глюкозы GLUT-1, GLUT-2 или GLUT-3 [668]. Поэтому благоприятный эффект интенсифицированной инсулинотерапии может объясняться уменьшением глюкозотоксичности [658,668-671]. Однако определенное значение могут иметь и другие эффекты инсулина [668,669,671-673].

Фармакоэкономика и сахарный диабет

Рекомендации	Класс	Уровень
Гиполипидемические средства эффективны по затратам на профилактику осложнений	I	A
Жесткий контроль АД затратно эффективен	I	A

Изучение затрат, связанных с болезнью

Для оценки экономических последствий СД чаще всего рассчитывают общие затраты, связанные с болезнью [679,680]. В исследовании CODE 2 [706] измеряли затраты на лечение больных СД2 в 8-ми европейских странах с использованием одного и того же метода. В исследовании принимали участие пациенты из Бельгии, Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Испании, Швеции и Великобритании. Подходы к сбору и анализу данных были унифицированными, что позволяет сравнивать результаты, полученные в разных странах. В табл. 18 приведены общие затраты по странам, затраты на больного и доля медицинских затрат, связанных с СД.

Общие затраты на лечение больных СД в 8-ми странах составили 29 млрд евро, затраты на больного

Таблица 18. Прямые медицинские затраты у больных СД2 в 8-ми европейских странах и процент расходов на здравоохранение (1998) [706]

Страны	Общие затраты, млн евро	Затраты на больного, евро	Процент от бюджета здравоохранения
Бельгия	1 094	3 295	6,7
Франция	3 983	3 064	3,2
Германия	12 438	3 576	6,3
Италия	5 783	3 346	7,4
Нидерланды	444	1 889	1,6
Испания	1 958	1 305	4,4
Швеция	736	2 630	4,5
Великобритания	2 608	2 214	3,4
Все страны	29 000	2 895	5,0

варьировались от 1305 евро в Испании до 3576 евро в Германии. Доля затрат существенно различалась в разных странах. Очень низкие показатели в Нидерландах могли отражать меньшие затраты или наличие системной ошибки, связанной с особенностями отбора пациентов и/или заниженной оценкой распространенности СД2. При анализе выявленных различий следует учитывать и разницу критериев оценки медицинских затрат.

Стоимость осложнений

Результаты исследования CODE-2 показали, что основным источником затрат является не сам СД или сахароснижающая терапия, а диабетические осложнения. В исследовании выделяли пациентов без осложнений и больных с микроангиопатией, макроангиопатией и микро- и макрососудистыми осложнениями. В этих трех группах относительные затраты были в 1,7, 2,0 и 3,5 раза выше, чем у пациентов без осложнений [707]. Основной причиной роста затрат служила госпитализация. Это понятно, так как больные СД обычно получают амбулаторное лечение, в то время как макрососудистые осложнения, такие как ИМ, являются основанием для немедленной госпитализации. Основной категорией лекарственных средств были сердечно-сосудистые препараты, доля которых в структуре затрат на медикаментозную терапию составляла около 1/3. Затраты на сердечно-сосудистую терапию превышали затраты на инсулин и пероральные сахароснижающие препараты.

Важно подчеркнуть, что исследование CODE-2 по-

зволяет только частично оценить затраты, связанные с СД, так как анализировались только прямые медицинские затраты. Причинами высоких затрат являются также снижение производительности труда, ранний уход на пенсию и преждевременная смертность. В некоторых исследованиях их доля превышала 50% от общих затрат [696,697].

Эффективность затрат на лечение

В нескольких исследованиях изучалась эффективность статинов у больных СД. В исследовании 4S коэффициент эффективности затрат на лечение симвастином в дозе 20-40 мг был ниже порогового уровня, который считают приемлемым [708]. В исследовании HPS эффективность затрат на лечение статином также оказалась приемлемой [709]. По-видимому, применение статинов позволяет удешевить вторичную профилактику, но не оправдано с экономической точки зрения при первичной профилактике.

Другим методом профилактики макрососудистых осложнений является контроль АД. Он изучался в исследовании UKPDS, в котором оценивалась эффективность жесткого контроля АД с помощью бета-блокаторов и ингибиторов АПФ. Затраты на антигипертензивную терапию вполне оправдывали себя [711].

Таким образом, затраты, связанные с СД, составляют значительную долю затрат системы здравоохранения в Европе. Основные затраты связаны с осложнениями СД, поэтому их адекватное лечение имеет ключевое значение.

Литература

(источники литературы NN 1-382 см. РФК 2007;4:91-99)

383. The Hypertension Detection and Follow-up Programme Cooperative Research Group. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up programme, stratified by other risk factors. *Prev Med* 1985; 14: 312-335.
384. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18: 1671-1675.
385. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansson P et al. Randomized trial of effects of calcium-antagonists compared with diuretics and (blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000;356:359-365.
386. Mancina G, Brown M, Castaigne A et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-Amizolide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension*. 2003;41:431-436.
387. Dahlöf B, Sever P, Poulter N et al. The enhanced prevention of cardiovascular events with an amlodipine-based regimen compared with an atenolol-based regimen. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT—BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366: 895-906.
388. Norhammar A, Malmberg K, Rydén L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L; Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:838-844.
389. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164:1457-1463.
390. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey on the characteristic, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2002;23: 1190-1201.
391. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102: 1014-1019.
392. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-2144.
393. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, Efendic S, Norhammar A, Silveira A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Abnormal glucose tolerance—a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med* 2004;256:288-297.
394. Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D et al. on behalf of the EUROASPIRE I and II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. Findings from heart disease patients from EUROASPIRE I and II surveys. *Diabetologia* 2004;47: 1257-1265.
395. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons ML, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004;25: 1880-1890.
396. Bartnik M. Studies on prevalence, recognition and prognostic implications. Glucose regulation and coronary artery disease. Karolinska Institutet, Stockholm 2005 (ISBN:91-7140-401-5).

397. Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000;43: 218–226.
398. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539.
399. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Nuller JE, Maclure M, Sherwood JB, Mittelman MA. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. Comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001;24:1422–1427.
400. Timmer JR, van der Horst IC, de Luca G, Ottervanger JP, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Dambrink JH, Gosselink M, Zijlstra F, van 't Hof AW; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;95:1375–1377.
401. Svensson AM, Abrahamsson P, McGuire DK, Dellborg M. Influence of diabetes on long-term outcome among unselected patients with acute coronary events. *Scand Cardiovasc J* 2004;38:229–234.
402. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ, for the GUSTO-I Investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:171–179.
403. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb Study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000;21:1750–1758.
404. Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Zeymer U, Schneider S, Gottwik MG, Senges J; MITRA Study. Intensive treatment of coronary artery disease in diabetic patients in clinical practice: results of the MITRA study. *Acta Diabetol* 2003;40(Suppl. 2):S343–S347.
405. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585–591.
406. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, Skali H, McMurray JJ, Francis GS, Henis M, O'Connor CM, Diaz R, Belenkov YN, Varshavsky S, Leimberger JD, Velazquez EJ, Califf RM, Pfeffer MA. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALSartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004;21:1572–1578.
407. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C et al. on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality chart. *Eur Heart J* 2001;22: 2085–2103.
408. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:816–823.
409. 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.
410. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152–1156.
411. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS et al. on behalf of the ECLA Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998;98: 2227–2234.
412. Mehta SR, Eikelboom JW, Demers C, Maggioni AP, Commerford PJ, Yusuf S. Congestive heart failure complicating non-ST segment elevation acute coronary syndrome: incidence, predictors, and clinical outcomes. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83:98–103.
413. O'Connor MC, Hathaway WR, Bates ER, Leimberger JD, Sigmon KN, Kereiakes DJ, George BS, Samaha JK, Abbottsmith CW, Candela RJ, Topol EJ, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J* 1997;133: 663–673.
414. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JM, Warnica JW et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction. The CARE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 42: 1446–1453.
415. Valeur N, Clemmensen P, Saunamäki K, Grande P, for the DANAMI-2 Investigators. The prognostic value of pre-discharge exercise testing after myocardial infarction treated with either primary PCI or fibrinolysis: a DANAMI-2 sub-study. *Eur Heart J* 2005;26:119–127.
416. Campbell RWF, Wallentin L, Verheugt FWA, Turpie AGG, Maseri A, Klein W, Cleland JGF, Bode C, Becker R, Anderson J, Bertrand ME, Conti CR. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998;21:314–322.
417. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkino DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FWA, Wijns W; Task Force of the ESC. Acute coronary syndromes acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.
418. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W; Task Force of the ESC. Acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809–1840.
419. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dal-longeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D et al; Third Joint Task Force of the European and other Societies. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 10(Suppl. 1):S1–S78.
420. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999;16:716–730. [http://www. staff.ncl.ac. uk/Philip.home/guidelines](http://www.staff.ncl.ac.uk/Philip.home/guidelines).
421. International Diabetes Association 2005—Clinical Guidelines Task Force—Global Guidelines for type 2 Diabetes. [http://www. idf.org/webdata/ docs/IDF%20GGT2D.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf).
422. Fibrinolytic Therapy Trialists (FFT) Collaborative Group. Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343:311–322.
423. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;293: 2908–2917.
424. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1805–1811.
425. Lagerqvist B, Husted S, Konrny F, Näsund U, Ståhle E, Swahn E, Wallentin L and the FRISC-II Investigators. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease. *JACC* 2002;40:1902–1914.
426. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318: 1730–1737.
427. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson Å, Rydén L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large scale studies. *Eur Heart J* 1989; 10: 423–428.
428. Kjekshus J, Gilpin E, Blackey AR, Henning H, Ross J. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11:43–50.
429. Jonas M, Reichel-Reiss H, Boyko V, Shotan A et al. for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1273–1277.
430. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997; 34:248–253.
431. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489–497.
432. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are b-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848–853.
433. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C; Task Force on Beta-Blockers of the ESC. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25: 1341–1362.
434. Gheorghiade M, Goldstein S. b-blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation* 2002;106:394–398.
435. Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989;299: 1187–1192.
436. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–85.
437. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al, The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. The effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494–502.
438. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625–628.
439. Patrono CP, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004;25:166–181.
440. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2106–2110.

441. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997;96: 4239–4245.
442. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
443. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML; EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PER-SUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26:1369–1378.
444. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orladini A, Pogue J, Liu L; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. The CREATE-ECLA trial group investigators. *JAMA* 2005;293: 437–446.
445. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345: 1359–1367.
446. Wallner S, Watzinger N, Lindschinger M et al. Effects of intensified life style modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest* 1999;29:372–379.
447. Favoloro RG, Effler DB, Groves LK, Sones FM, Fergusson DJ. Myocardial revascularization by internal mammary artery implant procedures. Clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54: 359–370.
448. Sheldon WC, Favoloro RG, Sones FM, Effler DB. Reconstructive coronary artery surgery. Venous autograft technique. *JAMA* 1970;213: 78–82.
449. Gruentzig A, Hirzel H, Goebel N et al. Percutaneous transluminal dilatation of chronic coronary stenoses. First experiences. *Schweiz Med Wochenschr* 1978;108: 1721–1723.
450. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997;96:2551–2556.
451. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:418–423.
452. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1045–1052.
453. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979–989.
454. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001;103:1218–1224.
455. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94:1818–1825.
456. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA et al., for the Dynamic Registry. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2002;90:1062–1067.
457. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 1348–1354.
458. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122–1129.
459. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761–1769.
460. Detre KM, Guo P, Holubkov R et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomized and observational components of the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1999;99:633–640.
461. Mathew V, Frye RL, Lennon R, Barsness GW, Holmes DR. Comparison of survival after successful percutaneous coronary intervention of patients with diabetes mellitus receiving insulin versus those receiving only diet and/or oral hypoglycaemic agents. *Am J Cardiol* 2004;93:399–403.
462. Ong ATL, Aoki J, van Mieghem CAG et al. Comparison of short- (one month) and long- (twelve months) term outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol* 2005;96:358–362.
463. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshall WG. Risks of bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1990;49:210–217.
464. Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long-term survival. *Circulation* 1995;92:2245–2251.
465. Magee MJ, Dewey TM, Acuff T et al. Influence of diabetes on mortality and morbidity: off-pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;72: 776–781.
466. Bucerius J, Gummert JF, Walther T et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51: 11–16.
467. Tang GH, Maganti M, Weisel RD, Borger MA. Prevention and management of deep sternal wound infection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16:62–69.
468. Elezi S, Katrati A, Pache J et al. Diabetes and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 1866–1873.
469. Marso SP, Giorgi LV, Johnson WL et al. Diabetes mellitus is associated with a shift in the temporal risk profile of in-hospital death after percutaneous coronary intervention: an analysis of 25,223 patients over 20 years. *Am Heart J* 2003;145:270–277.
470. The Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335: 217–225 [Erratum in: *N Engl J Med* 1997;336:147].
471. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilsley CD, Sigwart U, Rickards AF, the CABRI Investigators. 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.
472. Zhao XQ, Brown BG, Stewart DK et al. Effectiveness of revascularization in the Emory angioplasty versus surgery trial. A randomized comparison of coronary angioplasty with bypass surgery. *Circulation* 1996; 93:1954–1962.
473. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, Hampton JR. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomized intervention treatment of angina. *Lancet* 1998;352: 1419–1425.
474. Abizaid A, Costa MA, Centemero M et al., the ARTS Investigators. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the Arterial Revascularization Therapy Study. *Circulation* 2001;104:533–538.
475. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J et al., for the ERACI II Investigators. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51–58.
476. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:965–970.
477. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD et al., Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study No.385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1555–1566.
478. O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients! *J Am Coll Cardiol* 1998;31:20–22.
479. Niles NW, McGrath PD, Malenka D et al., Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1008–1015.
480. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ et al., DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175–2183.
481. Finn AV, Palacios IF, Katrati A, Gold HK. Drug-eluting stents for diabetes mellitus. A rush to judgment? *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 479–483.
482. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922–928.
483. Scheen AJ, Warzee F, Legrand VMG. Drug-eluting stents: a meta-analysis in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:2167–2168.
484. Eefting F, Nathoe H, van Dijk D et al. Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation* 2003;108:2870–2876.
485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2174–2183.
486. Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization—things may not be as they seem. *N Engl J Med* 2005;352:2235–2237.
487. Marso SP, Ellis SG, Tuzcu EM et al. The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularisation in diabetics. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1269–1277.

488. Schwartz L, Kip KE, Frye RL, Alderman EL, Schaff HV, Detre KM. Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 2002;106:2652–2658.
489. Marso SP. Optimizing the diabetic formulary: beyond aspirin and insulin. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:652–661.
490. Breeman A, Hordijk M, Lenzen M et al. Treatment decisions in stable coronary artery disease in a broad range of European practices. Insights from the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *J Thor Cardiovasc Surg* 2006;132:1001–1009.
491. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al., American College of Cardiology; American Heart Association task force on practice guidelines. Committee on the management of patients with chronic stable angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–158.
492. van Bergen PF, Deckers JW, Jonker JJ, van Domburg RT, Azar AJ, Hofman A. Efficacy of long-term anticoagulant treatment in subgroups of patients after myocardial infarction. *Br Heart J* 1995;74: 117–121.
493. Quinn MJ, Moliterno DJ. Diabetes and percutaneous intervention: the sweet smell of success? *Am Heart J* 2003;145:203–205.
494. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:190–198.
495. Angeja BG, de Lemos J, Murphy SA et al., TIMI Study Group. Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular flow after fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 2002;144:649–656.
496. O'Neill WW, de Boer MJ, Gibbons RJ et al. Lessons from the pooled outcome of the PAMI, Zwolle and Mayo clinic randomized trials of primary angioplasty versus thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 1998;10:4–10.
497. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ, PCAT Collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003;145:47–57.
498. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413–1419.
499. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:946–953.
500. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, McFadden EP, Lablanche J-M, Bertrand ME. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:476–485.
501. Malmberg K, Rydén L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988;9:259–264.
502. Hsu LF, Mak KH, Lau KW et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or fibrinolysis. *Heart* 2002;88:260–265.
503. Thomas K, Ottervanger JP, de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Zijlstra F. Primary angioplasty compared with thrombolysis in acute myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22:647–649.
504. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Comparison of two treatments for multivessel coronary artery disease in individuals with diabetes (FREEDOM). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00086450>.
505. Kapur A, Malik IS, Bagger JP et al. The Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *Am Heart J* 2005;149:13–19.
506. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–1149.
507. von Bibra, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Rydén L. Tissue Doppler imaging for the detection and quantification of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005;2:24–30.
508. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2081–2087.
509. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y et al., the EPICAL Investigators. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:734–742.
510. Kristiansson K, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Glucose tolerance and blood pressure in a population-based cohort study of males and females: the Reykjavik Study. *J Hypertens* 1995;13: 581–586.
511. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1971;285:1441–1446.
512. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27:1879–1884.
513. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. NHANES I Epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161: 996–1002.
514. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men—morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001;249:253–261.
515. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447–455.
516. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population based Reykjavik Study. *Diabetes Care* 2005;28:612–616.
517. Johansson S, Wallander MA, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2001;3:225–231.
518. Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyörälä K. Incidence of heart failure in eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J* 1992;13:588–593.
519. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34.
520. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F et al. on behalf of the Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Diabetes Med* 1997;23:213–218.
521. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318–1327.
522. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:656–662.
523. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, Gudnason V, Rydén L. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population based Reykjavik Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:465–471.
524. Solang L, Malmberg K, Rydén L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:789–795.
525. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821–828.
526. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992;86:431–438.
527. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman S et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J* 2000;139:1081–1087.
528. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
529. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. on behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE-II. *Lancet* 2000;355:1582–1587.
530. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
531. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JG et al. Efficacy and safety of highdose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967–1978.
532. Pfeffer M, Braunwald E, Moyé et al. on behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
533. Moyé LA, Pfeffer MA, Wun CC et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. Survival and ventricular enlargement study. *Eur Heart J* 1994;15(Suppl. B):2–8.
534. Herings RMC, deBoer A, Stricker BHC, Leufkens HGM, Porsius A. Hypoglycaemia associated with the use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1996;345:1195–1198.
535. Morris AD, Boyle DIR, McMahon AD et al. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1363–1379.
536. Dickstein K, Kjekshus J; the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002;360:752–760.

537. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349: 1893–1906.
538. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative Trial. *Lancet* 2003;362: 772–776.
539. Opie LH, Thomas M. Propranolol and experimental myocardial infarction: substrate effects. *Postgrad Med J* 1976;52(Suppl. 4):124–133. 540. Dávila-Román VG, Vedala G, Herrero P, de las Fuentes L, Rogers JG, Kelly DP et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:271–277.
541. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353: 9–13.
542. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J et al. for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283: 1295–1302.
543. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H, Wikstrand J; MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;149:159–167.
544. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
545. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al. for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
546. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57: 601–609.
547. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341: 709–717.
548. Parsonage WA, Hetmanski D, Cowley AJ. Beneficial haemodynamic effects of insulin in chronic heart failure. *Heart* 2001;85:508–513.
549. McNulty PH, Pfau S, Deckelbaum LI. Effect of plasma insulin level on myocardial blood flow and its mechanism of action. *Am J Cardiol* 2000;85: 161–165.
550. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149: 168–174.
551. Khoury VK, Haluska B, Prins J, Marwick TH. Effects of glucose – insulin/potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart* 2003; 89: 61–65.
552. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2004. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S5–S19.
553. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci* 2000;99: 27–35.
554. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, Palloschi A, Setola E, Puccetti P et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146:E18.
555. Thrainsdottir IS, von Bibra H, Malmberg K, Rydén L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44: 101–108.
556. Lewis JF, DaCosta M, Wargowich T, Stacpoole P. Effects of dichloroacetate in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1998;21: 888–889.
557. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22: 983–988.
558. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Atrial Fibrillation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (Atrial Fibrillation) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
559. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Silent myocardial ischemia/Silent myocardial ischemia/VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236–241.
560. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96: 2455–2461.
561. Levy S, Maarek M, Coumel P et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99: 3028–3035.
562. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–484.
563. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271: 840–844.
564. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526–529.
565. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154: 1449–1457.
566. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147: 1561–1564.
567. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994;25:1157–1164.
568. Davis TME, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC, for the UK Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Arch Intern Med* 1999;159:1097–1103.
569. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen ATRIAL FIBRILLATION/ASA Study. *Lancet* 1989; 1:175–179.
570. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CATHAL FIBRILLATION Study Coinvestigators. Canadian Atrial fibrillation Anticoagulation (CATHAL FIBRILLATION) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 349–355.
571. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323: 1505–1511.
572. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30:1223–1229.
573. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406–1412.
574. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. 1. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1–5.
575. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, Halperin JL, for the Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF] FIBRILLATION-III Study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12: 1080–1087.
576. Illien S, Maroto-Jarvinen S, von der Recke G, Hammerstingl C, Schmidt H, Kuntz-Hehr S, Luderitz B, Omran H. Atrial fibrillation: relation between clinical risk factors and transoesophageal echocardiographic risk factors for thromboembolism. *Heart* 2003;89: 165–168.
577. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
578. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:1945–2065.
579. SPATIAL FIBRILLATION Investigators. The Stroke Prevention in Atrial fibrillation III Study: rationale, design and patient features. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1997;5:341–353.
580. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.
581. Wang TJ, Massaro JM, Levy D et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290: 1049–1056.
582. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BSP, Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation. Stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287–2292.
583. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27: 1979–2030.
584. Singer DE, Albers GW, Dalen JA, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:429–456.
585. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22: 1374–1450.

586. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205–212.
587. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, Stampfer MJ, Manson JE. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107: 2096–2101.
588. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Related articles. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;91: 2591–2595.
589. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999;354:1968–1969.
590. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:2142–2147.
591. Cosentino F, Egidy Assenza G. Diabetes and inflammation. *Herz* 2004; 29:749–759.
592. O'Brien IA, Mc Fadden JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79: 495–502.
593. Forsen A, Kangro M, Sterner G, Norrgren K, Thorsson O, Wollmer P, Sundkvist G. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med* 2004;21: 852–858.
594. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:175–181.
595. Rozanski GJ, Xu Z. A metabolic mechanism for cardiac K⁺ channel remodeling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:132–137.
596. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95–108.
597. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, Heine RJ, Nijpels G, Heethaar RM, Bouter LM. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2000;43:561–570.
598. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:182–185.
599. Navarro X, Kennedy WR, Lowenson RB et al. Influence of pancreas transplantation on cardiopulmonary reflexes, nerve conduction and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1990;39:802–806.
600. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycaemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000; 86:309–312.
601. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2005;28:668–674.
602. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, Low PA, Dyck PJ. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:240–245.
603. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287: 2570–2581.
604. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185–192.
605. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91:1472–1479.
606. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433–1437.
607. Mozes G, Keresztury G, Kadar A, Magyar J, Sipos B, Dzsini S, Gloviczki P. Atherosclerosis in amputated legs of patients with and without diabetes mellitus. *Int Angiol* 1998;17:282–286.
608. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988;31:16–23.
609. Dormandy JA, Rutherford RB; TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000;31:S1–S296.
610. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005;366:1725–1735.
611. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–1621.
612. Hess H, Miettinen A, Deichsel G. Drug induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double blind arteriographic controlled trial. *Lancet* 1985;1:416–419.
613. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
614. Kalani M, Apelqvist J, Blomback M et al. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2003;26:2575–2580.
615. Loosemore T, Chalmers T, Dormandy J. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994;13:133–142.
616. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995;38:1061–1068.
617. Mankovsky BN, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:268–287.
618. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless ME et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999;22:1077–1083.
619. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M, Roehmboldt ME, Palumbo PJ, Whisnant JP, Elveback LP. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033–2039.
620. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1996;27: 1316–1318.
621. Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic cohort. *Mayo Clin Proc* 1983;58:56–58.
622. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, Morris AD, Waugh NR, Gatling W, Gale EA, Patterson CC, Qiao, Z, Keen, H. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke* 2003;34: 418–421.
623. Johnston CS, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003;28:280–285.
624. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
625. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes (Technical review). *Diabetes Care* 1997;20:1767–1771.
626. Sivenius J, Laakso M, Piekkari Sr, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 1992;23:851–854.
627. Diener F, Coccheri S, Libretti A et al. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
628. Diener F, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 331–337.
629. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
630. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:929–935.
631. Imray CH, Tiivasa CA. Are some strokes preventable? The potential role of transcranial doppler in transient ischaemic attacks of carotid origin. *Lancet Neurol* 2005;4:580–586.
632. Goldstein LB, Adams R, Becker K et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for health care professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280–293.
633. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy. Observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke* 2003;34: 2568–2573.
634. Goodney PP, Schermehorn ML, Powell RJ. Current status of carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2006;43:406–411.
635. Wardlaw JM, delZoppo GJ, Yamaguchi T. Thrombolysis in acute ischemic stroke (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford Update Software 2002.
636. Sulter G, Elting JW, Langedijk M et al. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101–104.
637. European Stroke Initiative Executive and Writing Committee. The European stroke initiative recommendations for stroke management: update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;314:1303–1306.
638. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;21:69–78.
639. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycaemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107–124.
640. Hill M, McCallum R. Altered transcriptional regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following endotoxin treatment. *J Clin Invest* 1991;88:811–816.
641. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond.)* 2001;101: 739–747.
642. Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA et al. Adrenalin increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001;534:269–278.
643. Flores EA, Istfan N, Pomposelli JJ et al. Effect of interleukin-1 and tumor necrosis factor/cachectin on glucose turnover in the rat. *Metabolism* 1990;39: 738–743.
644. Sakurai Y, Zhang XJ, Wolfe RR. TNF directly stimulates glucose uptake and leucine oxidation and inhibits FFA flux in conscious dogs. *Am J Physiol* 1996;270:E864–E872.

645. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;130:43–52.
646. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355: 773–778.
647. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:351–358.
648. Suematsu Y, Sato H, Ohtsuka T et al. Predictive risk factors for delayed extubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels* 2000;15:214–220.
649. Krinsley JS. Association between hyperglycaemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471–1478.
650. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycaemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005;146:30–34.
651. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426–2432.
652. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycaemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:335–342.
653. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham M et al. The impact of hyperglycaemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005;58: 47–50.
654. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycaemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma* 2003;55:33–38.
655. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD et al. Relationship of early hyperglycaemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004;56: 1058–1062.
656. Gore DC, Chinkes D, Heggers J et al. Association of hyperglycaemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001;51: 540–544.
657. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, Vanhoutte T, Van Damme A, Schetz M, Wouters PJ, Van den Berghe G. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur Heart J* 2006;27:2716–2724.
658. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348–1353.
659. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449–461.
660. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79: 992–1000.
661. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycaemic control. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl. 2):46–52.
662. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycaemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004;10 (Suppl. 2):21–33.
663. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attempting to maintain normoglycaemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycaemia. *Anesth Analg* 1999;89: 1091–1095.
664. Carvalho G, Moore A, Qizilbash B et al. Maintenance of normoglycaemia during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;99:319–324.
665. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycaemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359–366.
666. Finney SJ, Zekveld C, Elia A et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041–2047.
667. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J* 1994;8:43–53.
668. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187–1195.
669. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D et al. Strict blood glucose control with insulin in critically ill patients protects hepatocytic mitochondrial ultrastructure and function. *Lancet* 2005;365:53–59.
670. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005;115: 2277–2286.
671. Weekers F, Giuletti A-P, Michalaki M et al. Endocrine and immune effects of stress hyperglycaemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003;144:5329–5338.
672. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F et al. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycaemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:219–226.
673. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ et al. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients, as indicated by circulating mannose-binding lectin and C-reactive protein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1082–1088.
674. Das UN. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:375–383.
675. Jonassen A, Aasum E, Riemersma R et al. Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:615–623.
676. Gao F, Gao E, Yue T et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischaemia-reperfusion: the role of PI3-kinase, Akt and eNOS phosphorylation. *Circulation* 2002;105: 1497–1502.
677. Jonassen A, Sack M, Mjos O, Yellon D. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signalling. *Circ Res* 2001;89: 1191–1198.
678. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1650–1657.
679. Pagano E, Brunetti M, Tediosi F et al. Costs of diabetes. A methodological analysis of the literature. *Pharmacoeconomics* 1999;15: 583–595.
680. Songer TJ. The economic costs of NIDDM. *Diabetes Metab Rev* 1992;8: 389–404.
681. American Diabetes Association. Direct and indirect costs of diabetes in the United States in 1987. Alexandria, VA: ADA; 1987.
682. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1994;17: 616–623.
683. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21: 296–309.
684. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917–932.
685. Huse DM, Oster G, Killen AR et al. The economic costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1989;262:2708–2713.
686. Kegerl MC, Lengerich EJ, Norman M et al. The burden of diabetes in North Carolina. *N C Med J* 1995;56:141–144.
687. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:809A–809F.
688. Warner DC, McCandless RR, De Nino LA et al. Costs of diabetes in Texas, 1992. *Diabetes Care* 1996;19:1416–1419.
689. Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S et al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003;81: 19–27.
690. Chale SS, Swai AB, Mujinja PG et al. Must diabetes be a fatal disease in Africa? Study of costs of treatment. *BMJ* 1992;304:1215–1218.
691. Dawson KG, Gomes D, Gerstein H et al. The economic cost of diabetes in Canada, 1998. *Diabetes Care* 2002;25:1303–1307.
692. Lin T, Chou P, Lai MS et al. Direct costs-of-illness of patients with diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(Suppl. 1):S43–S46.
693. McKendry JB. Direct costs of diabetes care: a survey in Ottawa, Ontario 1986. *Can J Public Health* 1989;80:124–128.
694. Phillips M, Salmeron J. Diabetes in Mexico—a serious and growing problem. *World Health Stat Q* 1992;45:338–346.
695. Gerard K, Donaldson C, Maynard AK. The cost of diabetes. *Diabet Med* 1989;6:164–170.
696. Gray A, Fenn P, McGuire A. The cost of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in England and Wales. *Diabet Med* 1995;12: 1068–1076.
697. Henriksson F, Jonsson B. Diabetes: the cost of illness in Sweden. *J Intern Med* 1998;244:461–468.
698. Henriksson F, Agardh CD, Berne C et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in Sweden. *J Intern Med* 2000;248: 387–396.
699. Jonsson B. Diabetes—the cost of illness and the cost of control. An estimate for Sweden 1978. *Acta Med Scand Suppl* 1983;671: 19–27.
700. Kangas T, Aro S, Koivisto VA et al. Structure and costs of health care of diabetic patients in Finland. *Diabetes Care* 1996;19:494–497.
701. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M et al. The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study. *Treat Endocrinol* 2003;2:121–133.
702. Oliva J, Lobo F, Molina B et al. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care* 2004;27:2616–2621.
703. Spri, Diabetesvärden i vågskålen. Yngre och medelålders diabetiker rapporterar om va'rldutnyttjande, ekonomi och kvalitet. Spri rapport 451. ISSN 0586–1691. 1997, Spri: Stockholm.
704. Triomphe A, Flori YA, Costagliola D et al. The cost of diabetes in France. *Health Policy* 1988;9:39–48.
705. Jonsson B. Health economic aspects of diabetes. *Endocrinol Metab* 1997;4(Suppl. B):135–137.
706. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:S5–S12.
707. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45: S13–S17.
708. Jonsson B, Cook JR, Pedersen TR. The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial. *Diabetologia* 1999;42:1293–1301.
709. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J et al. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomized trial in 20,536 individuals. *Lancet* 2005; 365:1779–1785.
710. Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia* 2005;48:868–877.
711. Casciano J, Doyle J, Casciano R et al. The cost-effectiveness of doxazosin for the treatment of hypertension in type II diabetic patients in the UK and Italy. *Int J Clin Pract* 2001;55:84–92.