

# Инсулиноterapiaта за понижаване на риска от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с диабет тип 2

*Двадесет и четири процента от възрастното население на САЩ страдат от метаболитен синдром. Внимателно регулираното лечение с инсулин е показало, че понижава инсулиновата резистентност и може да забави развитието на сърдечно-съдовото заболяване чрез предотвратяване на хронична хипергликемия – едно състояние, което синергично допринася за много проатерогенни пътища, включително глико-окисление, полиол, крайни продукти от напреднало гликиране, блокиране на нормалните метаболитни пътища и стимулиране на протеин-киназа Сβ и противвъзпалителните пътища. Инсулиновата терапията не е свързана с риск от сърдечно-съдови заболявания. Лечението с инсулин подобрява гликемичния контрол и хипергликемията, като по този начин понижава риска от сърдечно-съдови заболявания.*

На сърдечно-съдовите заболявания се дължат 80% от смъртните случаи при пациенти с диабет тип 2.<sup>1</sup> Данните, с които се разполага, показват, че инсулиновата резистентност, която може да предизвика хипергликемия, хипертонията, липидните аномалии [хипертриглицеридемия; малки, плътни липопротеини с ниска плътност (LDL) и ниско ниво на липопротеини с висока плътност (HDL)], както и тромботичните нарушения, водят до поява на сърдечно-съдови заболявания. Ефектите от намаляване на инсулиновата резистентност стимулират отговора на хормонален растеж, който води до атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания. Ето защо намаляването на инсулиновата резистентност е от ключово значение за намаляване на риска от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с диабет тип 2.

## Хипергликемия

Както е показано в Проспективното проучване на диабета в Обединеното кралство (UKPDS),<sup>2</sup> хипергликемията, която може да се прояви или с повишена концентрация на хемоглобин А1С (HbA<sub>1c</sub>), или повишено ниво на плазмената глюкоза на гладно (FPG), или и с

двете, е основният фактор за съдови заболявания при пациенти с диабет тип 2. Пациентите с диабет са 2 до 4 пъти по-склонни да развият коронарна болест на сърцето (ИБС), отколкото общото население;<sup>3</sup> смъртността, която се приписва на ИБС, е 3 пъти по-висока при пациенти с диабет тип 2, отколкото при индивиди с нормални кръвноразарни нива, и 2 пъти по-висока при индивиди с нарушена глюкозна поносимост.<sup>3</sup> Регулационни проспективни проучвания показват връзката между сърдечно-съдовите заболявания и повишеното ниво на плазмената глюкоза на гладно, постпрандиалната плазмена глюкоза и/или нивата на HbA<sub>1c</sub> при пациенти с диабет тип 2. Kuusisto et al.<sup>4</sup> в едно проучване на финландски пациенти с диабет тип 2 оценява ефекта на гликемичния контрол (според нивото на HbA<sub>1c</sub>) върху риска от коронарни събития. Пациентите с HbA<sub>1c</sub> ≥7% са имали 3 пъти по-голям риск от коронарни инциденти от пациенти с HbA<sub>1c</sub> <7%. Освен това, при пациенти с продължителност на диабета най-малко 6 години, HbA<sub>1c</sub> ≥7% увеличава двойно броя на коронарните събития в сравнение с тези с HbA<sub>1c</sub> <7%, което показва интегрирания ефект на време/доза на глюкозната експозиция.

В изпитване за сърдечно-съдови заболявания, проведено в Сан Антонио,<sup>5</sup> изследователите определят коригираните рискови съотношения за сърдечно-съдова смъртност на базата на концентрацията на плазмената глюкоза на гладно при пациенти с диабет тип 2. Пациенти с плазмена глюкоза на гладно ≥207 mg/dL са имали 4.7 пъти по-голям риск от сърдечно-съдова смъртност, отколкото пациентите с нива на плазмената глюкоза на гладно <144 mg/dL и 2.8 пъти по-голям риск от пациентите с ниво на плазмената глюкоза на гладно между 144 и 207 mg/dL. Тези находки подчертават значението на поддържането на гликемичния контрол за намаляване на риска от коронарни събития и сърдечно-съдова смъртност при пациенти с диабет тип 2.

Хипергликемията обикновено е късна проява на продължителна инсулинова резистентност и невъзможност на бета-клетките да произвеждат достатъчно инсулин навреме. По времето, когато 2-часовата

постпрандиална плазмена глюкоза достигне >200 mg/dL, функцията на бета-клетките е намалена с 50%. По времето, когато препрандиалната плазмена глюкоза е >140 mg/dL, функцията на бета-клетките е намалена с 80%.<sup>6</sup> Тъй като постпрандиалното повишение на кръвната захар е първата очевидна глюкозна аномалия и диабетът обикновено не се диагностицира докато не се повиши нивото на кръвната захар на гладно, както инсулиновата резистентност, така и нарушената функция на бета клетките вече са добре установени при поставяне на диагнозата в повечето случаи.<sup>6</sup>

### Хиперинсулинемия

Макар че епидемиологични проучвания с хора без диабет показват връзка между нивата на инсулин и коронарните събития, причината тези индивиди да имат хиперинсулинемия е, че те имат инсулинова резистентност. Ако не бяха резистентни на инсулин, те щяха да имат хипогликемия в отговор на повишената инсулинемия. Инсулиновата резистентност всъщност допринася за коронарните заболявания. Хиперинсулинемията е само физиологичен отговор на инсулиновата резистентност. Инсулиновата резистентност води до хипертония, хиперкоагулация, повишени нива на триглицеридите, понижени нива на HDL-холестерола (HDL-C) и повишени нива на малки, плътни LDL-частици. Нарушената регулация на тези фактори допринася за атерогенеза и води в резултат до сърдечно-съдови събития.<sup>7</sup>

Проспективното сърдечно-съдово проучване на Квебек<sup>8</sup> изследва риска от развитие на ИБС. Това проучване с участието на 2103 мъже показва ясна стратификация на относителния риск спрямо нивото на инсулин. Относителният риск е бил 1.0 в първата четвърт, почти 3.0 във втората четвърт ( $P<0.05$ ), почти 6.0 в третата четвърт ( $P<0.001$ ) и 8.0 в четвъртата четвърт ( $P<0.0001$ ).

Lamarche et al.<sup>9</sup> са провели проучване на 85 двойки пациенти с исхемична болест на сърцето (без диабет и на контрола), оценявайки степента, до която кръвната глюкоза на гладно и групи фактори (нива на аполипротеин В) допринасят за повишения риск от сърдечно-съдови инциденти. Освен традиционните рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания (високо ниво на LDL-C, повишени нива на триглицериди и ниски нива на HDL-C), най-големият показател за прогнозиране на ИБС е повишената концентрация на инсулин на гладно (показател за инсулинова резистентност), която се свързва с 5.5 пъти повишение на риска ( $P<0.001$ ).

### Ефекти на диабетната терапия върху сърдечно-съдовите рискови фактори

Много от проатерогенните фактори, които се считат за свързани с хиперинсулинизм, фактически са

последница от състоянието на инсулинова зависимост. Например повишените нива на триглицериди и проатерогенни липиди често пъти значително намаляват, когато инсулиновата резистентност се подобри с физическа активност, намаляване на телесното тегло и/или лечение с метформин или тиазолидиндиони. Липидните нива също се понижават с адекватна инсулинова терапия. Когато базалният и постпрандиалният метаболизъм се подобряват, липолизата се инхибира и свързването на липопротеините намалява.<sup>10</sup> Както метформин, така и тиазолидиндионите повишават чувствителността към инсулин и намаляват липолизата, с което намаляват концентрацията на свободни мастни киселини и понижават хипертриглицеридемията. Повишените концентрации на инхибитора на плазминоген активатора-1 (PAI-1), който инхибира разграждането на фибриновите съсиреци, се свързват с инсулинова резистентност и също с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, включително инфаркт на миокарда.<sup>11</sup> Лечението със средства, които увеличават чувствителността към инсулин, като метформин, понижава нивата на PAI-1.<sup>12</sup>

Има данни, че пациентите с диабет тип 2 имат увредена ендотел-зависима, медулирана от кръвотока дилатация на артериите. Лечението с тиазолидиндиони подобрява значително отговора на кръвотока, като същевременно намалява ендогенните инсулинови нива в отговор на глюкозата (като повишава чувствителността към инсулин), което води до подобряване на функцията на ендотелните клетки.<sup>13</sup> В едно проучване е открито, че troglitazone (макар, че сега не е на пазара) значително и рязко подобрява коронарния кръвоток в отговор на приложението на ацетилхолин ( $P<0.01$ ).<sup>14</sup> При пациенти с диабет, които имат вазоспастична ангина, лечението с троглитазон е намалило броя на ангинозните епизоди на пациент/месец от 72 преди лечението на 14 след лечението ( $P=0.04$ ), докато медулираната от кръвотока дилатация, измерена с луменалния диаметър на брахиалната артерия, значително се е повишила ( $P=0.03$ ).<sup>15</sup> Има данни, че розиглитазон също повишава вазодилатацията на брахиалната артерия в отговор на ацетилхолин. Както троглитазон, така и пиоглитазон понижават задебеляването на медията на каротидните артерии при пациенти с диабет тип 2. Има и доказателства, че инсулиноterapia може да има положителен ефект върху сърдечната дейност. Продължителната (3.5 години) инсулиноterapia с инсулиновия аналог инсулин гларжин подобрява както ендотел-зависимата, така и независимата вазодилатация,<sup>16</sup> повишавайки значително кръвотока по време на инфузия на ацетилхолин или натриев нитропрусид или и на двете.<sup>17</sup>

В проучването UKPDS пациентите от групата на интензивна терапия с метформин са имали значително понижение в броя на макросъдовите инциденти

(39% намаление за инфаркт на миокарда, 41% за инсулт и 42% за смъртност, свързана с диабет), независимо че няма разлика в кръвната захар в сравнение с групата пациенти, лекувани със сулфонилурейни медикаменти.<sup>18</sup> Все пак намалението на случаите на инфаркт на миокарда е 5 пъти по-голямо от предвижданото от понижаване на глюкозата, което показва, че допълнителните съдови полза вероятно се дължат на повишена чувствителност към инсулина, с което се понижава нивото на свободни мастни киселини, прокагуланти и цитокини, между другите ефекти. Способността на метформин да потиска гликирането на протеина и с това да намали гликоокислението може също да играе роля за съдовата защита.

### **Интензивна инсулинотерапия**

При пациенти с остър коронарен инцидент прилагането на адекватни количества инсулин за преодоляване на инсулиновата резистентност и нормализиране на нивата на кръвната захар подобрява клиничните резултати и намалява смъртността.<sup>19</sup> Проучването за инсулин-глюкозна инфузия при пациенти със захарен диабет с остър инфаркт на миокарда (DIGAMI)<sup>20</sup> се счита за много важно, което демонстрира подобрени клинични резултати в резултат на контрол на хипергликемията при пациенти с остър инфаркт на миокарда. В това проучване 620 хипергликемични пациенти с остър инфаркт на миокарда (за 13% от които не се е знаело при постъпване, че страдат от диабет), са рандомизирани на интензивна инсулинотерапия (n=306) или на рутинно диабетно лечение, при което инсулинът се прилага по схема, изработена от лекаря на пациента (n=314). Интензивната инсулинотерапия включва продължителна инфузия на инсулин в продължение на най-малко 24 часа, започвайки в рамките на 48 часа от приема в болницата, и многократни ежедневни подкожни инсулинови инжекции в продължение на най-малко на 3 месеца след изписване на пациента. Преди рандомизацията, пациентите са били разделени според риска: пациентите >70 години, пациенти, които са прекарвали инфаркт на миокарда или застойна сърдечна недостатъчност или такива, които са получавали дигиталис по време на приема им в болницата, са били определени като високорискови. Всички други пациенти са считани за нискорискови.

След проследяване от 3.4 години, смъртността е била 33% при пациенти на интензивна инсулинотерапия и 44% при онези на рутинна диабетна терапия. Абсолютната разлика в смъртността на 11% се равнява на 1 спасен живот на всеки 9 пациенти на интензивна инсулинотерапия. Други независими фактори за прогнозиране на смъртност, използвани в това проучване, включват нива на кръвна захар и HbA<sub>1c</sub> при приемане на пациента. Най-изявеното понижение на смъртността се наблюдава при пациенти, които преди това не са лекувани с инсулин и са с нисък риск от сърдечно-съдови

заболявания. В тази подгрупа смъртността е била 18% при пациентите, които са били на интензивна инсулинотерапия и 33% при тези на рутинна диабетна терапия. Тук абсолютната разлика в смъртността е била 15%, а относителното понижение на риска, свързан с интензивна инсулинотерапия, е -50%.

Употребата на интензивна инсулинотерапия при оперирани пациенти в критично състояние в интензивното отделение, които са на апарат за дишане, е проучена от Ван дер Берге и колегите му.<sup>21</sup> Общо 1548 пациенти са били рандомизирани на интензивна инсулинотерапия за поддържане на концентрации на кръвната захар на гладно между 80 и 100 mg/dL (n=765) или на обикновено лечение с инфузии на инсулин, прилагани, когато концентрациите на кръвната захар надвишат 215 mg/dL и след това се титрират за поддържане на концентрации на кръвната захар на гладно между 180 и 200 mg/dL (n=783). При приемане 13% от пациентите от всяка група са били с анамнеза за диабет, от тях 5% в групата на интензивна терапия и 4% в групата на конвенционална терапия са били инсулинозависими. При приемане в интензивното отделение 75% от пациентите са имали концентрации на кръвната захар >110 mg/dL и 12% са имали концентрации на кръвната захар >200 mg/dL. След лечение средните концентрации на кръвната захар на гладно са били 103±19 mg/dL в групата на интензивна терапия и 153±33 mg/dL в групата на конвенционална терапия. Сред пациентите на конвенционална терапия, само 39% са получавали инсулин (например с кръвна захар надвишаваща 215 mg/dL по някое време).

Смъртността в интензивното отделение е била 4.6% при пациентите от групата на интензивна терапия и 8.0% в групата на конвенционална терапия (P<0.04). Вътреболничната смъртност е била 7.2% в групата на интензивна терапия и 10.9% в групата на конвенционална терапия. Сред пациентите, които са останали в интензивното отделение >5 дни, смъртността е била 10.6% в групата на интензивно лечение и 20.2% в групата на конвенционална терапия (P=0.005).

### **Интензивна терапия с инсулинови аналози**

Бързодействащите инсулинови аналози lispro и aspart и базалният аналог инсулин гларжин могат да подобрят метаболизма на глюкозата чрез осигуряване на повече физиологичен инсулин през целия ден в сравнение с редовните и средно-действащи инсулини (неутрален протамин Hagedorn (NPH) или lente) със значително по-малко епизоди на хипергликемия или хипогликемия. Инсулините lispro и aspart се използват за контрол на нивата на постпрандиалната кръвна захар и се считат за „болус“ инсулини, чиято цел е да имитират нормалното производство на физиологичен инсулин в отговор на храненето, за разлика от „базалния“ инсулин. Базалният инсулин осигурява -50% от общите дневни нужди от инсулин посредством нормалния пан-

**Начало с 10 IU/ден преди лягане доза базален инсулин и ежеседмично коригиране на дозата**

Самонаблюдение на FPG (mg/dL) през 2 последователни дни (IU/ден) без епизоди на тежка хипогликемия или FPG $\leq$ 72 mg/dL	Увеличение на инсулиновата доза
$\geq$ 180 mg/dL	8
140–180 mg/dL	6
120–140 mg/dL	4
100–120 mg/dL	2

**Лечение до постигане на прицелни нива FPG  $\leq$ 100 mg/dL**

Табл. 1. Алгоритъм на форсирано ежеседмично титриране на инсулин гларжин или неутрален протамин Хагедорн

креас, постоянно, в продължение на 24 часа всеки ден. Този процес поддържа контрола върху кръвната захар на гладно и между храненията, и е необходим за други физиологични процеси отделно от контрола на кръвната захар, например оздравителен процес при рани, изграждане на мускули, възстановяване на тъкани, липиден метаболизъм и регулиране на хемостазата и отговора на кръвоносните съдове.

В миналото често са правени опити за имитиране на действието на нормалния базален инсулин чрез прилагане два пъти дневно на NPH или lente инсулин, или веднъж или два пъти дневно на ultralente инсулин. Макар че тези инсулини са използвани като „базални“ инсулини, всеки от тях има своя изявен връх на биологично действие и широка интер- и интра-пациенти вариабилност по отношение на кинетиката на абсорбция, която често води до хипогликемия и хипергликемия. Това явно намалява с използването на по-нови инсулинови аналози.<sup>22</sup>

Един по-физиологичен профил на базален инсулин се постига с инсулиновия аналог инсулин гларжин.<sup>23</sup> Той осигурява 24-часов базален инсулин при повечето пациенти и е предназначен за титриране до достигане

на нива на кръвна захар на гладно в диапазона от 80 до 110 mg/dL.<sup>23</sup> Когато се прилага на пациенти с някаква степен на способност за секреция на ендогенен инсулин, адекватното лечение с базален инсулин понижава гликотоксичността чрез контрол на кръвната захар на гладно и преди хранене, давайки възможност на бета-клетките да осигурят изцяло или отчасти необходимата секреция на инсулин първа и втора фаза, свързана с храненето.

В няколко проучвания за инсулин гларжин, аналогът води до значително понижаване на хипогликемията в сравнение с NPH инсулин при пациенти с диабет тип 1 или тип 2.<sup>24, 28</sup> За отбелязване е, че нощните хипогликемични епизоди значително намаляват с употребата на инсулин гларжин ( $P < 0.02$ ). Освен това проучванията показват подобрене в средните нива на кръвна захар на гладно при използване на инсулин гларжин в сравнение с NPH инсулин<sup>25</sup> и подобрене нива на HbA<sub>1c</sub>.<sup>26, 27</sup> Тъй като нивата на кръвната захар на гладно, нивата на 2-часова постпрандиална кръвна захар и нивата на HbA<sub>1c</sub> имат връзка със заболяемостта и смъртността от макросъдови заболявания, ще бъде интересно да се видят ефектите от дългосрочното лечение с

- Започнете с 10 единици преди лягане. Ако кръвната захар на гладно (FBG) е  $>200$ , повишете с 2 до 3 единици дневно до достигане на FBG под 200.
- Ако FBG е  $>150$ , повишавайте с 2 единици дневно, докато FBG стигне под 150.
- Ако FBG е  $>120$ , повишавайте с 1 единица дневно, докато FBG стигне под 120.
- Ако FBG е  $>100$ , повишавайте с 1 единица на 2 до 7 дни, докато FBG стигне обикновено под 100.
- Ако някои нива на кръвната захар спаднат под 70 през нощта или при събуждане, намалете с 2 единици (но търсете и други причини за хипогликемия, т.е. консумация на алкохол или необичайна или продължителна физическа активност).
- Ако някои дневни нива на кръвната захар паднат под 65, помислете първо какви други лекарства може да приема пациента, които да предизвикат ниско ниво на кръвната захар (например сулфонилурейни препарати) и ги намалете там, където е необходимо.
- Ако няма други очевидни причини за ниското ниво на кръвната захар, тогава или намалете дозата на базалния гларжин с 2 единици, или прехвърлете приема на дозата сутрин (т.е. пропуснете дозата една нощ и започнете със същата доза на следващата сутрин и всяка сутрин след това по едно и също време).
- Сутрешните дози често пъти имат по-голям ефект за подобряване на контрола, но гларжин винаги трябва да започва да се дава преди лягане и да се титрира за първоначален контрол на FBG.

Табл. 2. Алгоритъм само за инсулин гларжин  
Разрешени са леки понижения (2–4 IU/ден на едно коригиране) в дозировката в случаи на самонаблюдение на плазмена кръвна захар  $<56$  mg/dL или при наличие на тежки хипогликемични епизоди. FPG = плазмена глюкоза на гладно.<sup>28</sup>

по-физиологични инсулинови аналози по отношение на сърдечно-съдовите показатели.

### Започване на инсулиноterapia

Инсулиноterapiaта може да подобри гликемичния контрол и да ограничи хипергликемията, да понижи инсулиновата резистентност, причинена от глюкотоксичност, и да подобри липидните нива. Алгоритмите за започване на инсулиноterapia са показани в табл. 1<sup>28</sup> и табл. 2. Целта на терапията трябва да бъде да се ограничи хипергликемията, да се поддържа нива на FPG <100 mg/dL и 2-часова постпрандиална плазмена кръвна захар до <140 mg/dL, при възможност без неприемлива хипогликемия. Американската асоциация по диабет препоръчва прицелно ниво на HbA<sub>1c</sub> <7%, докато Американската асоциация по клинична ендокринология и Международната федерация по диабет препоръчват прицелно ниво на HbA<sub>1c</sub> до <6.5%.

Новият инсулинов аналог инсулин гларжин осигурява профил близо до нормалния физиологичен базален инсулин.

### Обобщение

Сърдечно-съдовите заболявания остават водеща причина за смъртност при пациенти с диабет тип 2. Факторите, които увеличават риска от сърдечно-съдови заболявания, включват хипергликемия, хипертония, липидни аномалии, тромботични нарушения и инсулинова резистентност. Необходимо е да се обърне внимание на всички фактори и те максимално да се контролират чрез промяна в начина на живот и лекарствена терапия. Регулираната инсулиноterapia може да намали риска от сърдечно-съдови заболявания в условия на остри състояния и да намали инсулиновата резистентност. Има доказателства, че новите инсулинови аналози подобряват физиологично глюкозния метаболизъм. Адекватната инсулинизация за преодоляване на инсулиновата резистентност на клетъчно ниво за нормализиране на липидите, факторите на коагулация, реактивност на кръвоносните съдове и възпалителните цитокини, особено когато се използват заедно с орални средства, които повишават чувствителността към инсулина (инсулинови сенситайзери), има обещаващ потенциал за намаляване на риска от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с диабет тип 2.

По материали на Clinical Cornerstone

### Книгопис

1. American Diabetes Association. Facts and figures. <http://www.diabetes.org/info/facts/facts.jsp>. Accessed September 5, 2003.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:405–412.
3. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and

plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res*. 1985; 15 (Suppl):41–46.

4. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*. 1994; 43:960–967.
5. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998; 21:1167–1172.
6. Bergenstal RM, Kendall DM, Franz MJ, Rubenstein AH. Management of type 2 diabetes: a systematic approach to meeting the standards of care. II: Oral agents, insulin, and management of complications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2001; 821–835.
7. Pirro M, Mauriege P, Tchernof A, et al. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis*. 2002; 160:377–384.
8. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996; 334:952–957.
9. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and lowdensity lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*. 1998; 279:1955–1961.
10. Kelley DE, Williams KV, Price JC, et al. Plasma fatty acids, adiposity, and variance of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:5412–5419.
11. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care*. 1999; 22(Suppl 3):C25–C30.
12. Vestergaard H, Lund S, Pedersen O. Rosiglitazone treatment of patients with extreme insulin resistance and diabetes mellitus due to insulin receptor mutations has no effects on glucose and lipid metabolism. *J Intern Med*. 2001; 250:406–414.
13. Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, et al. Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1999; 84:92–94, A8.
14. Murakami T, Mizuno S, Kaku B, Ohnaka M. Beneficial effects of troglitazone on endothelial dysfunction of coronary artery [abstract 1220-27] Presented at the 48th American Scientific Session of the American College of Cardiology; March 7–10, 1999; New Orleans, Louisiana. Hypertension, vascular disease and prevention. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33 (Suppl A):301A.
15. Murakami T, Arai Y, Kaku B. Beneficial effects of troglitazone in vasospastic angina pectoris with diabetes mellitus [abstract 1162–131]. Presented at the 47th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; March 29–April 1, 1998; Atlanta, Georgia. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31(Suppl A):411A.
16. Vehkavaara S, Makimattila S, Schlenzka A, et al. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:545–550.
17. Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine at bedtime markedly improves *in vivo* endothelial function in type 2 diabetes. Abstract presented at the 62nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 14–18, 2002; San Francisco, California. *Diabetes*. 2002; 51 (Suppl 2):A173.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [published erratum appears in *Lancet*. 1998; 352:854–865]. *Lancet*. 1998; 352:854–865.
19. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26:57–65.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.