

# Захарен диабет и сърдечната недостатъчност

Д-р Борислав Георгиев

Университетска национална кардиологична болница

Сърдечната недостатъчност е сериозен и все по-нарастващ здравен проблем. Въпреки значителния напредък в терапията на сърдечната недостатъчност, смъртността остава висока. В проучването CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) след среден период на проследяване от 15 месеца общата смъртност възлиза на 11.8% в групата на пациентите на терапия с бета-блокера бизопролол.<sup>1</sup> В проучването ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival) след период на проследяване 46 месеца общата смъртност възлиза на 42% в групата, рандомизирана към терапия с ACE-инхибитора лизиноприл във висока доза.<sup>2</sup> В неселектирана популация прогнозата е по-лоша. Данните от популацията на Medicare показаха 6-годишна смъртност при сърдечна недостатъчност 84% за мъжете и 77% за жените.<sup>3</sup> В обсервационното проучване EPICAL (Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine) общата едногодишна смъртност е оценена на 35.4%.<sup>4</sup>

Сърдечната недостатъчност е и основна причина за заболяемост – на хроничната сърдечна недостатъчност се дължат почти 1 милиона хоспитализации ежегодно в САЩ.<sup>5</sup> Това има огромен ефект върху разходите за здравеопазване. Със застаряването на популацията нараства броят на пациентите със сърдечна недостатъчност и икономическата цена на заболяването.<sup>6</sup>

През последните години разпространението на захарния диабет, и особено на диабет тип 2, се повиши значително. Смята се, че през 1995 г. от диабет са били засегнати 4% и че честотата му ще нарасне до 5.4% през 2025 г.<sup>7</sup> В развитите страни разпространението на диабета е най-високо при възрастните (над 65-годишна възраст) (фиг. 1).<sup>8</sup> Захарният диабет е важен рисков фактор за сърдечно-съдова болест.

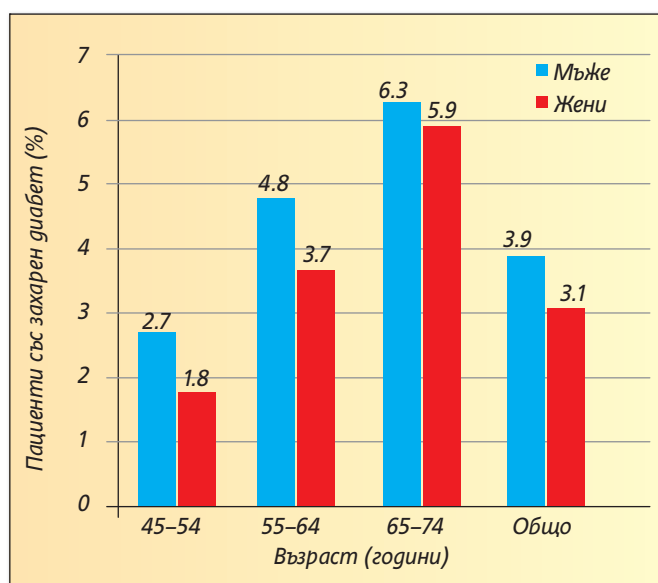
Тъй като най-честата сърдечна изява на диабета е коронарната болест на сърцето, захарният диабет е в силна зависимост със сърдечната недостатъчност. Около 15–26% от пациентите със сърдечна недостатъчност са диабетици.<sup>4, 9–11</sup> Смята се, че диабетът играе важна роля в патогенезата, прогнозата и отговора към терапията на сърдечната недостатъчност.<sup>12</sup> Освен това, напредналата сърдечна

недостатъчност е свързана с изразена инсулинова резистентност.<sup>13</sup>

## Проучвания, посочващи връзката между захарния диабет и сърдечната недостатъчност

### Епидемиологични проучвания

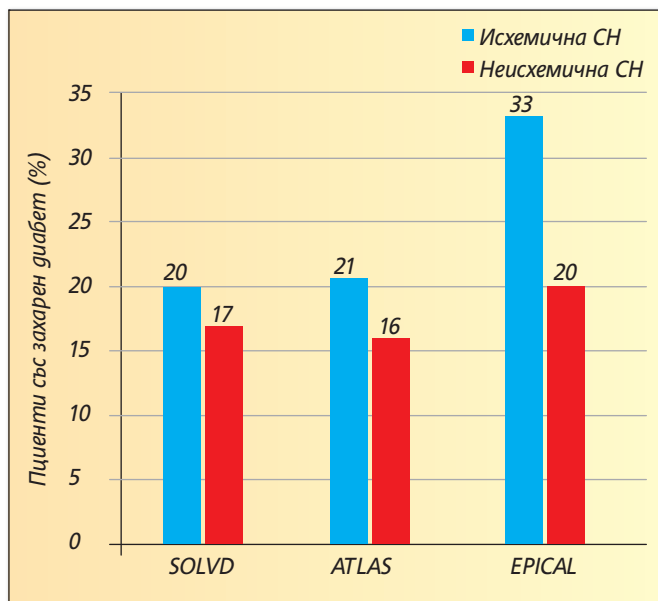
Субгруповите анализи на рандомизирани проучвания показват, че сигнификантен процент от пациентите със сърдечна недостатъчност са диабетици (фиг. 2). В проучването SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) 15% от пациентите в превантивното рамо и 26% от пациентите в терапевтичното рамо са с диабет.<sup>10</sup> В проучването V-HeFT II (Vasodilator Heart Failure Trial II) 20% от пациентите са с диабет.<sup>9</sup> В проучването ATLAS от общо 3146 включени пациенти 19% (611 пациенти) са приемали хипогликемични медикаменти (перорални препарати или инсулин) в началото на проучването и са определени като паци-



Фиг. 1. Разпространение на захарния диабет при неселектирана популация. Стратификация по пол и възраст на популацията на Фрамингамското проучване. По-висок процент на диабета се наблюдава при лица над 65-годишна възраст

енти с клинично изявен захарен диабет.<sup>11</sup> Информация за разпространението на диабета при пациентите със сърдечна недостатъчност може да бъде получена и от регистрите – последователно включените неселектирани пациенти в регистрите предоставят по-обективна оценка на реалната честота на захарния диабет при пациенти със сърдечна недостатъчност. Регистърът SOLVD е заведен във връзка с профилактични и терапевтични проучвания, изследващи голяма кохорта пациенти с фракция на изтласкване <45% за оценка на изходните характеристики на пациентите с левокамерна дисфункция. В регистъра SOLVD са включени 6067 пациенти с левокамерна дисфункция, от които 1425 (23%) с диабет.<sup>10</sup> В проучването EPICAL,<sup>4</sup> включващо последователни пациенти, хоспитализирани по повод на напреднала хронична сърдечна недостатъчност поради левокамерна систолна дисфункция (фракция на изтласкване <30%), 26% от пациентите страдат от захарен диабет тип 1 или тип 2. В общи линии честотата на диабета сред пациентите със сърдечна недостатъчност е около 20% и е много по-висока в сравнение с общата популация – 4–6% (фиг. 1).<sup>7, 8</sup>

Първите данни за повишения риск при пациентите със сърдечна недостатъчност и захарен диабет са съобщени от Kannel и McGee<sup>8</sup> въз основа на данните от 20-годишното проследяване на популацията на Фраммингамското проучване. Честотата на сърдечната недостатъчност в зависимост от пола и наличието на диабет е представена на фиг. 3А. В сравнение с лицата без диабет, рискът за развитие на сърдечна недостатъчност при ajustиране за възрастта е повишен с 2.2 за мъже и с 5.4 за жени.<sup>8</sup> В проучване на Teigenbaum et al. при пациенти с исхемична болест на сърцето честотата при 6–9-годишното проследяване е 35.7% при пациентите без диабет, 39% при пациенти с нарушен глюкозен толеранс и 45.7% при пациенти с диабет.<sup>14</sup> Други проучвания показваха, че честотата на сърдечната недостатъчност при пациентите с диабет е в сигнификантна корелация с нивото на HbA<sub>1c</sub>. Първите данни за това представи проучването UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (фиг. 4А).<sup>15</sup> Тези резултати бяха потвърдени и в голяма популация от 48 858 пациенти с диабет;<sup>16</sup> след ajustиране за възрастта и пола повишението на HbA<sub>1c</sub> с всеки 1% е асоциирано с 12% повишение на риска за хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност и/или настъпване на смърт. Тези данни показват силна зависимост между нивото на HbA<sub>1c</sub> и сърдечната недостатъчност при пациенти с диабет и трябва да бъдат интерпретирани с внимание. Въпреки че лошият гликемичен контрол е независим рисков фактор за развитие на сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет, тези данни показват по-продължителна давност на захарния диабет, повишена трудност за контрол на заболяването. Следователно, развитието на сърдечната недостатъчност е по-тясно свързано с давността на захарния диабет, отколкото с гликемичния контрол.



Фиг. 2. Разпространение на захарния диабет при пациентите със сърдечна недостатъчност в зависимост от нейната етиология

Трябва да се отбележи, че наличието на сърдечна недостатъчност може да предскаже развитието на захарен диабет; потвърждение на това дадоха Amato et al.<sup>24</sup>

### Механизми на сърдечната недостатъчност при диабет

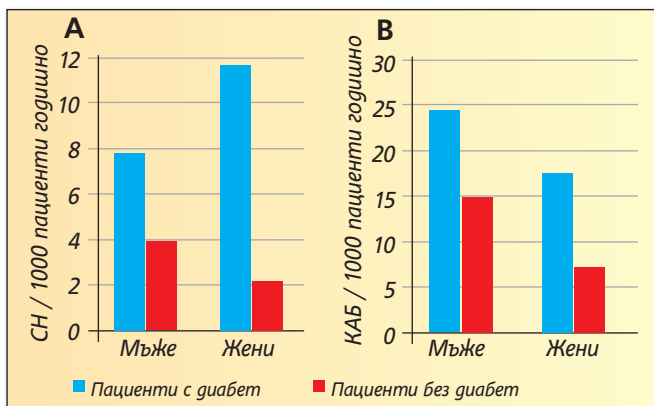
Захарният диабет може да бъде етиологично свързан с развитието на сърдечна недостатъчност чрез поне три механизма: съпътстващи заболявания, благоприятстване на развитието на коронарна атеросклероза или диабетна кардиомиопатия.

Съпътстващите заболявания или рискови фактори могат отчасти да обяснят повишения риск за сърдечна недостатъчност при пациенти с диабет. Тези сърдечно-съдови рискови фактори, като дислипидемия, хипертония, хиперкоагулалитет, затлъстяване и възпаление, които са част от синдрома на инсулинова резистентност, са поне отчасти регулирани чрез ядрените пероксизомни пролифератор-активирани рецептори (PPARs); активацията на PPAR- $\gamma$  подобрява инсулиновата резистентност и ендотелната функция, редуцира възпалението и понижава артериалното налягане.<sup>18</sup> В популацията на Фраммингамското проучване мъжете и жените с диабет имат по-високо артериално налягане и по-висок индекс на телесната маса в сравнение с участниците без диабет; диабетниците имат и по-високо ниво на LDL-холестерола и по-ниско ниво на HDL-холестерола. Същите данни са съобщени и за популации със сърдечна недостатъчност. В проучванията SOLVD<sup>10</sup> пациентите с диабет са по-възрастни и с повишена вероятност за хипертония в сравнение с пациентите без диабет – в терапевтичното рамо 54% от пациентите с диабет имат хипертония в сравнение с 38% от пациентите без диабет ( $p < 0.001$ ); в профилактичното рамо 53% от пациентите с диабет имат хипертония в сравнение с 34% от пациентите без диабет ( $p < 0.001$ ).

Въпреки че тези данни отчасти могат да обяснят повишената честота на сърдечната недостатъчност при пациентите с диабет, вероятно участие взимат и други механизми. В повечето проучвания диабетът и неефективният гликемичен контрол са в сигнификантна зависимост със сърдечната недостатъчност след ажустирание за важни изходни клинични променливи, като възраст, пол и хипертония.<sup>8, 15, 16</sup>

Повишеният риск за развитие на атеросклероза при пациенти с диабет също може да допринесе сигнификантно за повишение на риска за развитие на сърдечна недостатъчност. Коронарната болест на сърцето е етиологична причина за развитие на сърдечна недостатъчност при около 2/3 от пациентите с левокамерна систолна дисфункция.<sup>19</sup> Захарният диабет значително повишава риска за коронарна болест. Във Фрамингамското проучване честотата на коронарната болест е повишена при пациентите с диабет (фиг. 3B). В проучването UKPDS рискът за миокарден инфаркт се повишава с повишението на нивото на HbA<sub>1c</sub> (фиг. 4B).<sup>15</sup> В проучване на Haffner et al.<sup>20</sup> миокарден инфаркт е настъпил при 20.2% от пациентите с диабет и без предходен инфаркт в началото на проучването в сравнение с 3.5% от пациентите без диабет и без предходен инфаркт (фиг. 5). Повишеният риск за развитие на атеросклероза при пациентите с диабет се определя от множество механизми, като ендотелна дисфункция или дисфункция на хемостатичните фактори (повишено ниво на фибриноген, инхибитор-1 на плазминогеновия активатор или фактора на фон Вилебранг).

Някои данни показват, че захарният диабет може да бъде предразполагащ фактор за развитие на сърдечна недостатъчност чрез развитието на специфична диабетна кардиомиопатия.<sup>21</sup> Точният механизъм, по който захарният диабет може да индуцира сърдечна недостатъчност независимо от епикардната коронарна артериална болест, не е известен, но са предложени няколко хипотези – микроангиопатия, метаболитни фактори, фиброза. Интрамиокардна микроангиопатия, в комбинация с функционални нарушения, свързани с ендотелна дисфункция, също е наблюдавана при диабет.<sup>21</sup> Метаболитни фактори също играят роля за развитието на миокардна дисфункция; хипергликемията, нарушеното усвояване на глюкозата и повишеният метаболизъм на свободните мастни киселини могат да доведат до развитие на миокардна дисфункция, свързана с диабета.<sup>22, 23</sup> Експериментални и клинични данни показват потенциалната роля на миокардната фиброза за развитието на диабетна кардиомиопатия; натрупването на колаген в миокарда е добре известно следствие от захарния диабет.<sup>24, 25</sup> Освен това, отлагането на крайни продукти на гликирането може да доведе до повишение на ригидността на лявата камера и диастолна дисфункция.<sup>26, 27</sup> Следователно, различни механизми могат да индуцират развитието на специфична диабетна кардио-

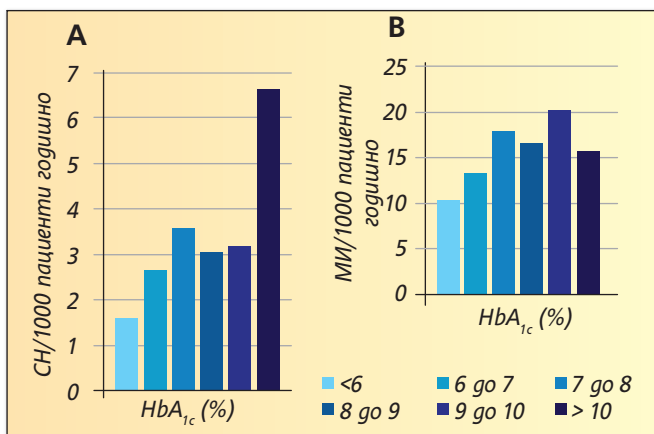


Фиг. 3. Честота на сърдечната недостатъчност и коронарната болест на сърцето като функция на захарния диабет в общата популация. Честотата на сърдечната недостатъчност (фиг. 3A) и на коронарната болест (фиг. 3B) е по-висока при пациенти с диабет. Относителният риск е по-висок за жени в сравнение с мъже

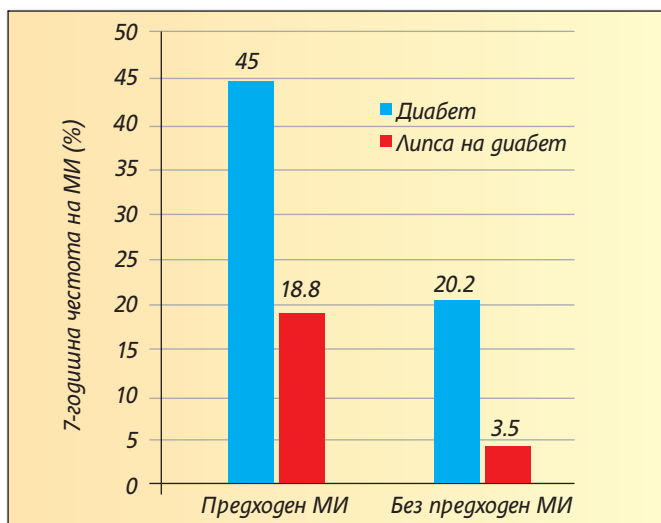
миопатия. Дали тази диабетна кардиомиопатия сама по себе си може да причини развитие на сърдечна недостатъчност все още не е известно; друга възможност е промените в миокарда да предразполагат към развитие на сърдечна недостатъчност в отговор на други заболявания, като коронарна артериална болест или хипертония (фиг. 6). След остър миокарден инфаркт при пациенти с диабет е описан понижан компенсаторен отговор на неинфарктната зона.<sup>28-30</sup> Вероятно съществува синергичен ефект и между захарния диабет и хипертонията в развитието на миокардна фиброза.

### Наличието на диабет: допълнителен рисков фактор при сърдечна недостатъчност?

Стратификацията на риска е важна стъпка в терапията на пациентите със сърдечна недостатъчност; пациентите с висок риск се нуждаят от по-агресивна терапия. Функционалният клас по NYHA, максималният VO<sub>2</sub>, левостранната и десностранната камерна фрак-



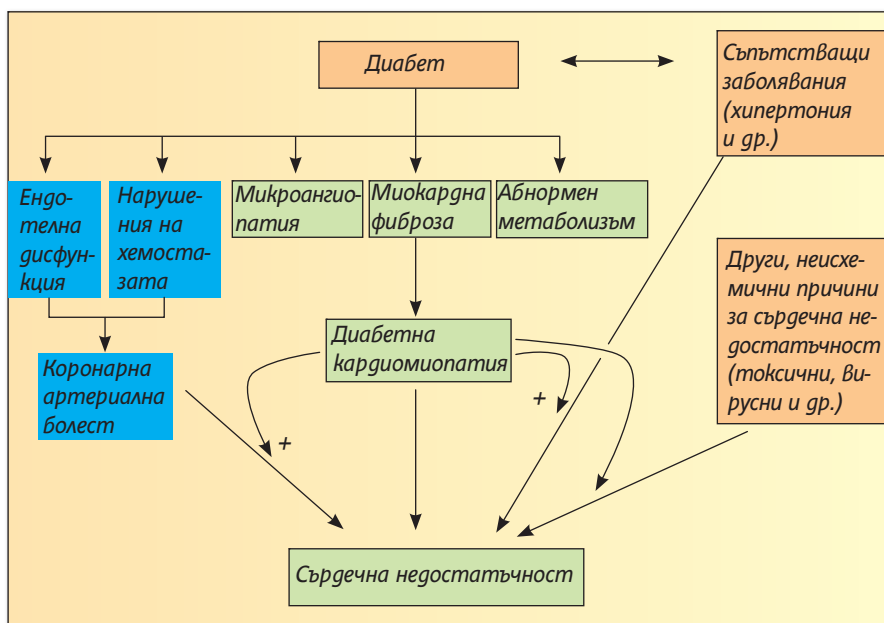
Фиг. 4. Честота на сърдечната недостатъчност и миокардния инфаркт като функция от гликемичния контрол при пациенти с диабет. Честотата на сърдечната недостатъчност (фиг. 4A) и на миокардния инфаркт (фиг. 4B) е в позитивна зависимост с нивото на HbA<sub>1c</sub>



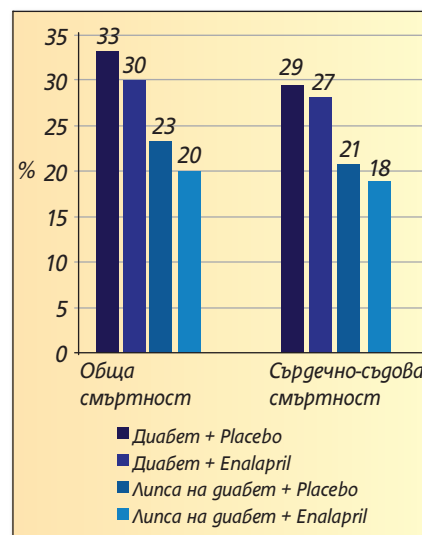
Фиг. 5. Честота на миокардния инфаркт при пациенти с диабет в сравнение с пациенти без диабет. 7-годишната честота на миокардния инфаркт е по-висока при пациенти с диабет в сравнение с пациенти без диабет с или без предходен миокарден инфаркт. Рискът за миокарден инфаркт при диабетници без предходен миокарден инфаркт е подобен на риска, наблюдаван при лица без диабет с предходен инфаркт

ция на изтласкване са мощни предиктори за клиничния изход при пациентите със сърдечна недостатъчност.

Първите данни за предиктивната роля на захарния диабет при пациенти със сърдечна недостатъчност са съобщени от Shindler et al.<sup>10</sup> Подгрупов анализ на проучванията SOLVD показва, че общата и сърдечно-съдовата смъртност са сигнификантно по-високи при пациентите с диабет в сравнение с пациентите без диабет за 3-годишния период на проследяване (фиг. 7). Използван е мултивариантен анализ за оценка на сигнификантността на захарния диабет като независим предиктор на изхода. След ажустиране на важни изходни променливи, като пол, възраст, класификация по NYHA и левокамерна фракция на изтласкване, захарният диабет остава сигнификантен предиктор на клиничния изход. Dries et al.<sup>31</sup> анализират данните от проучванията SOLVD за оценка на влиянието на захарния диабет върху клиничния изход. След ажустиране за изходните променливи изследователите откриват, че захарният диабет се асоциира с повишен риск за настъпване на смърт при пациенти с исхемична сърдечна недостатъчност (RR 1.37, 95% CI 1.21–1.55), но не и при пациенти с неусхемична сърдечна недостатъчност (RR 0.98, 95% CI 0.76–1.32) (фиг. 8).



Фиг. 6. Потенциални механизми, свързващи захарния диабет със сърдечната недостатъчност. Захарният диабет е асоцииран с множество патофизиологични промени в сърдечно-съдовата система. Сред тях ендотелната дисфункция и нарушенията в хемостазата са поне отчасти отговорни за повишения риск за развитие на коронарна артериална болест. Микроангиопатията, миокардната фиброза и абнормният миокарден метаболизъм са част от патогенетичната картина на специфичната диабетна кардиомиопатия. Сърдечната недостатъчност при пациенти с диабет в повечето случаи е следствие от коронарната артериална болест; други възможни причини са коморбидните състояния, често съпътстващи захарния диабет, като хипертензия, или други причини за неусхемична кардиомиопатия. Наличието на диабетна кардиомиопатия може да повиши риска за развитие на сърдечна недостатъчност. Все още не е известно дали диабетната кардиомиопатия е причина за развитие на сърдечната недостатъчност



Фиг. 7. Захарният диабет като предиктор на клиничния изход при сърдечна недостатъчност. Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност са по-високи при диабетници в сравнение с лица без диабет

Според тях повишената смъртност при пациентите с исхемична сърдечна недостатъчност може да бъде ограничена само до подгрупата с диабет. Ако тези резултати бъдат потвърдени от независими проучвания, могат да бъдат обяснени по два начина. Първо, пациентите с диабет и сърдечна недостатъчност имат повишен риск от руптура на коронарна плака и тромбоза;<sup>20, 32</sup> повторният миокарден инфаркт е основна причина за смърт при пациентите с исхемична сърдечна недостатъчност;<sup>33</sup> освен това, нефаталният миокарден инфаркт може допълнително да влоши левокамерната функция при пациентите с исхемична сърдечна недостатъчност. Второ, наличието на различни компоненти на специфичната диабетна кардиомиопатия, като нарушение на глюкозното усвояване от миокарда, може да има изключително вреден потенциал при пациенти с исхемична сърдечна недостатъчност.<sup>34-37</sup>

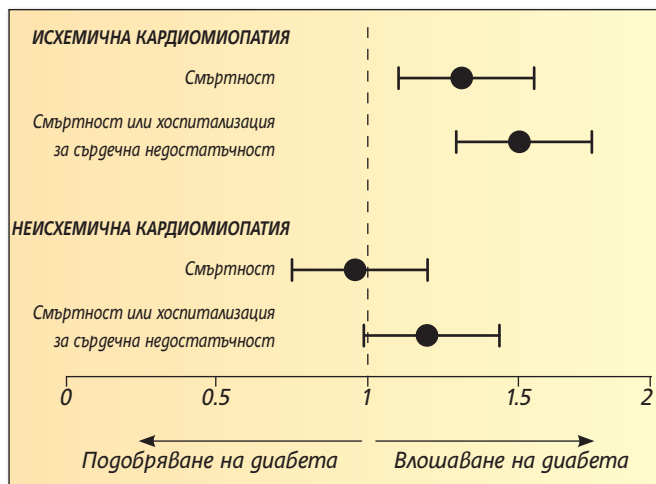
### Необходимост от нови проучвания

Повечето от данните за сърдечната недостатъчност при диабет са получени от post-hoc анализи на рандомизирани проучвания и трябва да бъдат интерпретирани с повишено внимание. В проучването SOLVD например диагнозата захарен диабет е поставяна въз основа на лично съобщение на пациента или по документацията му и няма данни за давността и тежестта на диабета и терапията му. В SOLVD етиологичната причина за сърдечната недостатъчност (исхемична, неисхемична) е базирана върху оценката на изследователите след преглед на наличната документация и не включва рутинна диагностика чрез сърдечна катетеризация или неинвазивни тестове. Необходимо е провеждането на нови проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност с внимателна и проспективна характеристика на пациентите.

## Терапия на сърдечната недостатъчност при диабет

### Медикаментозна терапия

Post-hoc анализи на големи рандомизирани проучвания показваха благоприятния ефект на конвенционалната терапия на сърдечната недостатъчност при пациентите с диабет. Убедителни данни има за двата основни класа медикаменти – ACE-инхибитори и бета-блокери. В проучванията SOLVD<sup>38, 39</sup> пациентите са рандомизирани на плацебо или терапия с ACE-инхибитора еналаприл; ефективността на терапевтичните режими е подобна при пациенти с диабет и без диабет (фиг. 7). Не се наблюдава взаимодействие между наличието на диабет и медикацията по отношение на изследваните критерии за оценка на проучването.<sup>10</sup> В проучването ATLAS<sup>2</sup> пациентите са рандомизирани към терапия с лизиноприл във висока и в ниска доза.



Фиг. 8. Прогностична стойност на захарния диабет в зависимост от етиологията на сърдечната недостатъчност. Подгрупов анализ на проучванията SOLVD. Неблагоприятният ефект на захарния диабет е ограничен само до исхемичната сърдечна недостатъчност

Регулацията на относителния риск за настъпване на смърт в групата на високоедогозова спрямо нискоедогозова терапия с лизиноприл е 14% за пациентите с диабет и 6% за пациентите без диабет;<sup>11</sup> високоедогозвата терапия с лизиноприл е еднакво ефективна при пациенти с и без диабет по отношение на регулацията на честотата на хоспитализациите (21% vs 24%).<sup>11</sup> При непоносимост към ACE-инхибитори се препоръчва приложението на ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ). В проучването CIBIS II пациентите са рандомизирани към терапия с плацебо или бета-блокери бисопролол;<sup>1</sup> ефективността на терапията по отношение на общата заболяемост и смъртност е сходна при пациентите с и без диабет.<sup>40</sup>

Благоприятен ефект при пациентите с исхемична сърдечна недостатъчност има и вторичната превенция с медикаменти, редуциращи прогресията на атеросклерозата и понижаващи честотата на острите коронарни инциденти. Приложението на антитромбоцитни медикаменти е асоциирано с подобрене на преживяемостта при пациентите с асимптоматична или симптоматична левокамерна дисфункция в проучването SOLVD. Статиновата терапия е свързана с подобрене на прогнозата при пациентите с коронарна артериална болест и левокамерна дисфункция; в проучването 4S терапията със статини редуцира честотата на сърдечната недостатъчност.<sup>41</sup> Тези данни подкрепят стратегията за агресивна вторична превенция при пациенти с диабет и исхемична сърдечна недостатъчност.

### Необходимост от нови терапевтични стратегии

Въпреки наличието на медикаментозни режими за терапия на сърдечната недостатъчност и стратегии за вторична превенция в случаите с исхемична етиология, все още има много въпроси без отговор и необходи-

мост от допълнителни проучвания. За много пациенти с диабет и исхемична сърдечна недостатъчност решението за реваскуларизация и изборът на реваскуларизационна техника са въпроси от изключително значение.

### Миокардна реваскуларизация

Пациентите с исхемична кардиомиопатия представляват важна подгрупа на популацията пациенти със сърдечна недостатъчност, при която миокардната реваскуларизация може да предложи възможност за овладяване на симптомите и подобрене на прогноза. Оптималната терапевтична стратегия за коронарна реваскуларизация при пациенти с диабет все още е въпрос на дискусии. Ограничени са данните за благоприятните ефекти на коронарната хирургия (CABG) спрямо перкутанната транслюменална коронарна ангиопластика (PTCA) при пациенти с диабет и исхемична сърдечна недостатъчност. Проучването Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) проследява 7-годишната смъртност при пациенти, рандомизирани към CABG или PTCA в зависимост от наличието или отсъствието на захарен диабет и левокамерна дисфункция в началото на проучването.<sup>42</sup> При пациенти без диабет с левокамерна дисфункция 7-годишната преживяемост е сходна за групите на CABG и PTCA; при пациенти с диабет и левокамерна дисфункция CABG се асоциира с по-добра прогноза от PTCA (фиг. 9). Въпреки че тези резултати подкрепят избора на CABG като техника за реваскуларизация при пациенти с диабет, левокамерна дисфункция и многосъдова коронарна болест, трябва да се отбележи, че селекцията на пациентите и включването им в проучването BARI е извър-

шено преди повече от 10 години. Междувременно бяха разработени нови техники за реваскуларизация, глобализира се приложението на артериални графтове, имплантацията на коронарни стентове и приложението на IIb/IIIa-антагонисти – възможности за подобрене на прогнозата при пациенти с диабет и сърдечна недостатъчност, при които е необходимо провеждането на реваскуларизация.

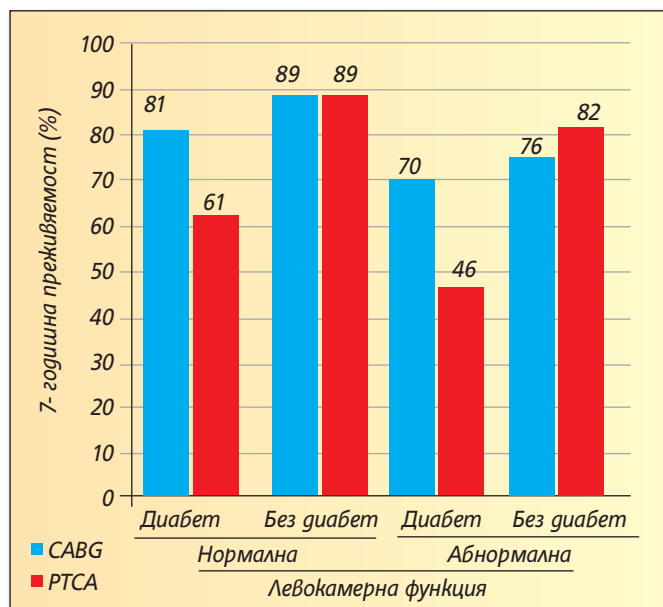
Необходими са проучвания, които да изяснят ролята на реваскуларизацията при пациентите с диабет и исхемична сърдечна недостатъчност. Важно е да се установи дали реваскуларизацията при диабет има предимства пред медикаментозната терапия – въпрос, чийто отговор се очаква от провеждащото се в момента проучване BARI 2D.

### Метаболитен контрол

Ефектът на терапията на захарния диабет при пациентите със сърдечна недостатъчност също трябва да бъде отчетен. Все още не е известно дали метаболитният контрол може да повлияе благоприятно прогнозата при пациенти с диабет и сърдечна недостатъчност и е необходимо провеждането на големи клинични проучвания, които да отговорят на този въпрос. Предварителни данни показват, че стриктният метаболитен контрол може да доведе до частична регресия на последиците от диабетната кардиомиопатия.<sup>43</sup> Тези проучвания трябва да отговорят и на въпроса за предпочитаната терапия при захарен диабет – с медикаменти, повишаващи инсулиновата чувствителност, или инсулин. Интервенциите за промяна на начина на живот – промени в хранителния режим, повишена физическа активност, редукция на телесното тегло, също трябва да бъдат проучени специално по отношение на терапевтичния ефект при пациентите с диабет и сърдечна недостатъчност.

### Заклучение

Сърдечната недостатъчност при пациенти с диабет е важен здравен проблем. Около 20–25% от пациентите със сърдечна недостатъчност са диабетици. Прегледът на наличната литература показва, че пациентите с диабет и сърдечна недостатъчност имат нужда от специално внимание. Естествената еволюция на сърдечната недостатъчност при пациентите с диабет се отличава с повишена смъртност, особено в случаите на исхемична сърдечна недостатъчност. Въпреки че традиционните режими за терапия на сърдечната недостатъчност изглеждат имат благоприятен ефект, в случаите на исхемична сърдечна недостатъчност върху избора на реваскуларизационна техника вероятно оказва влияние наличието или отсъствието на диабет. Следователно, ранната и прецизна оценка на диабетния статус е от значение не само за клиничните проучвания, но и за ежедневната терапия на пациентите със сърдечна недостатъчност.



Фиг. 9. Преживяемост при пациентите с многоклонова коронарна болест, лекувани с аортокоронарен бай пас (CABG) или PTCA в зависимост от наличието или отсъствието на захарен диабет и левокамерна дисфункция. В подгрупата на захарния диабет прогнозата е по-добра при CABG в сравнение с PTCA, независимо от наличието или отсъствието на левокамерна дисфункция. Данни от проучването BARI<sup>42</sup>

Погчертана е необходимостта от нови проучвания, които да изяснят зависимостите между диабета, атеросклерозата и сърдечната недостатъчност и да определят специфичната роля на наличните и новите терапевтични стратегии за терапия на диабета.

По-доброто разбиране на механизмите, водещи до развитие на сърдечна недостатъчност при пациентите с диабет, може да подпомогне разработването на

профилактични стратегии. Добре документираните са благоприятните ефекти на първичната превенция на коронарната болест при пациенти с диабет със статини и АСЕ-инхибитори; други интервенции, като стриктен контрол на артериалното налягане, също могат да имат значим ефект върху превенцията на сърдечната недостатъчност при тази високорискова популация.

### Книзони

1. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9–13.
2. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K and Uretsky BF Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100:2312–2318.
3. Croft JB, Giles WH, Pollard RA, Keenan NL, Casper ML and Anda RF Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med* 1999; 159:505–510.
4. Zannad F, Braincon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F and Virion JM Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol* 1999; 33:734–742.
5. Levit KR, Lazenby HC, Cowan CA and Letsch SW National health expenditures, 1990. *Health Care Financ Rev* 1991; 13:29–54.
6. O'Connell JB The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23:III6–10.
7. King H, Aubert RE and Herman WH Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414–1431.
8. Kannel WB and McGee DL Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241:2035–2038.
9. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H and Wong M A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303–310.
10. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, Pinkett T, Ghali JK and Wilson AC Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77:1017–1020.
11. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M and Poole-Wilson PA Efficacy and safety of high-dose 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.
12. Solang L, Malmberg K and Ryden L Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J* 1999; 20:789–795.
13. Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, Stevenson JC and Coats AJ Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:527–532.
14. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Boyko V, Mandelzweig L and Behar S Status of glucose metabolism in patients with heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90:529–532.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC and Holman RR Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405–412.
16. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S and Selby JV Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103:2668–2673.
17. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varricchio M and Rengo F Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab* 1997; 23:213–218.
18. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ and Rabelink TJ Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; 62:1463–1480.
19. Gheorghide M and Bonow RO Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97:282–289.
20. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K and Laakso M Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229–334.
21. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW and Grishman A New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30:595–602.
22. Rodrigues B and McNeill JH The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992; 26:913–922.

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