

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ανδρέας Μελιδώνης, Αν. Δ/ντής,
Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, «Τζάνειο» Νοσ/μείο Πειραιά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατευθυντήριες οδηγίες μεγάλων οργανισμών θεωρούν από έτους τον σακχαρώδη διαβήτη ισοδύναμη κατάσταση της στεφανιαίας νόσου από πλευράς αγγειακής επιβαρύνσεως και βλάβης. Επίσης ιδιαίτερη σημασία δίνεται και στην προδιαβητική φάση (φάση IGT: Impaired Glucose Tolerance) που συνδέεται και με διπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης Σ.Ν. Οι στεφανιαίες αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις των διαβητικών είναι πλέον διάχυτες και πολυεστιακές και συνοδεύονται από γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας στο μυοκάρδιο. Οι διαβητικοί παρουσιάζουν ίδιο κίνδυνο Σ.Ν. με τους μη διαβητικούς με ιστορικό εμφράγματος, ενώ λόγω της παρουσίας διαβήτου παρουσιάζουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο στεφανιαίας θνησιμότητας συγκριτικά με συγκρίσιμο μη διαβητικό πληθυσμό.

Το σάκχαρο αίματος είναι συνεχής παράγων κινδύνου στα διαβητικά άτομα, ενώ τροποποιήσιμος είναι κυρίως στα οξέα ισχαιμικά επεισόδια των διαβητικών ασθενών. Ως εκ τούτου οι συστάσεις για τη γλυκαιμική ρύθμιση επί Σ.Ν. είναι ιδιαίτερα αυστηρές, ενώ η μεταβολική ρύθμιση για την πρόληψη της Σ.Ν. περιλαμβάνει αντιμετώπιση και όλων των παραγόντων κινδύνου (κυρίως υπέρταση και δυσλιπιδαιμία). Οι α-Mεα και οι καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς έχουν ιδιαίτερη θέση στην αντιμετώπιση της Σ.Ν. επί Σ.Δ. ενώ το by-pass φαίνεται να είναι προτιμητέα επαναγγειωτική στρατηγική της αγγειοπλαστικής στους διαβητικούς ασθενείς.

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των διαβητικών τύπου II παγκοσμίως. Από συγκλίνοντα δεδομένα φαίνεται, ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 75% των θανάτων διαβητικών τύπου II και το 35% των θανάτων διαβητικών τύπου I, ενώ η στεφανιαία νόσος εκτιμάται ότι ευθύνεται για τα 3/4 των θανατηφόρων αυτών καρδιαγγειακών επεισοδίων.¹ Αξιόπιστες πληθυσμιακές μελέτες εξάλ-

λου (Framingham Study, Strong Heart Study)², δείχνουν σχετικό κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο διπλάσιο για τους διαβητικούς άνδρες και πενταπλάσιο για τις διαβητικές γυναίκες. Ενδιαφέρουσα Φιλανδική μελέτη επταετούς διάρκειας³ παρακολούθησης, τεκμηρίωσε επίσης ότι οι διαβητικοί χωρίς ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου παρουσιάζουν την ίδια επίπτωση στεφανιαίων συμβαμάτων με τους μη διαβητικούς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Γεγονός που ερμηνεύει, γιατί οι οδηγίες και οι στόχοι πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου στα διαβητικά άτομα, είναι παρόμοια με τους στόχους δευτερογενούς πρόληψης στα μη διαβητικά άτομα.

Από έτους εξάλλου κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP⁴ (National Cholest. Education Programme) θεωρούν τον σακχαρώδη διαβήτη ισοδύναμη κατάσταση της στεφανιαίας νόσου από πλευράς αγγειακής επιβαρύνσεως και βλάβης, και όχι απλά και μόνο παράγοντα κινδύνου για Σ.Ν. Τα τελευταία χρόνια επίσης ιδιαίτερη σημασία δίνεται και στην προδιαβητική φάση (φάση IGT: Impaired Glucose Tolerance) που συνδέεται με αυξημένη επίπτωση των παραγόντων κινδύνου, με αυξημένη την συχνότητα παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και με διπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης Σ.Ν.⁶

Η αθηροσκληρωτική πλάκα της στεφανιαίας νόσου των διαβητικών ασθενών δεν διαφέρει απ' αυτήν των μη διαβητικών ασθενών. Όμως, οι στεφανιαίες αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις των διαβητικών είναι πλέον διάχυτες και πολυεστιακές και συνοδεύονται από γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας στο μυοκάρδιο.⁷

Σε αγγειογραφική μας μελέτη μεγάλου αριθμού διαβητικών με στεφανιαία νόσο δείξαμε⁵, ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν 2.2 πάσχοντα αγγεία ανά ασθενή έναντι 1.7 των μη διαβητικών ($p < 0.01$). Στην ίδια μελέτη μας διαπιστώσαμε, ότι η δεξιά στεφανιαία στους διαβητικούς ασθενείς προσβάλλεται σημαντικά συχνότερα από στεφανιαία νόσο, ενώ οι άνδρες διαβητικοί παρουσιάζουν ίδια αγγειογραφική βαρύτητα στεφανιαίας νόσου με συγκρίσιμης ηλι-

κίας διαβητικές γυναίκες. Τα στεφανιογραφικά ευρήματα των διαβητικών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, φαίνεται να προηγούνται κατά 5-7 χρόνια των αντίστοιχων μη διαβητικών γυναικών, ενώ ακόμη και επί παρουσίας ίδιων στεφανιογραφικών ευρημάτων, οι διαβητικές γυναίκες παρουσιάζουν πλέον επιβαρυσμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.

Ενδιαφέρον στη μελέτη της στεφανιαίας νόσου των διαβητικών ασθενών παρουσιάζει επίσης και η διερεύνηση της παράπλευρης κυκλοφορίας. Σε πρόσφατη εργασία τεκμηριώθηκε⁸, ότι διαβητικοί ασθενείς με ΣΝ παρουσιάζουν περισσότερο συχνά παράπλευρη κυκλοφορία βαθμού III, σύμφωνα με το κατά Cohen και Rentrop σύστημα αξιολόγησης. Η διαπιστωμένη αυτή ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας φαίνεται να είναι η προστατευτική αντίδραση του μυοκαρδίου του διαβητικού ασθενούς.

Το εύρημα αυτό ήταν περισσότερο σαφές στην υποκατηγορία των διαβητικών ανδρών, ηλικίας μικρότερης των 55 ετών, ενώ διαπιστώθηκε επίσης, ότι η ολική παράπλευρη κυκλοφορία αναπτύσσεται στους διαβητικούς ασθενείς, κυρίως στη δεξιά στεφανιαία και το εγγύς τμήμα του πρόσθιου κατιόντα. Στις στεφανιαίες αυτές περιοχές υπήρχαν και οι περισσότερες ολικές αποφράξεις.

Ανεξάρτητα, πάντως, από την όποια αμυντική αντίδραση του διαβητικού μυοκαρδίου, είναι αναμφισβήτητο, ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνον από την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μερικών από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (κυρίως, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας). Η μεγάλη μελέτη MRFIT⁹ έδειξε, ότι οι διαβητικοί σε κάθε επίπεδο οποιουδήποτε από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (αλλά και σε οποιοδήποτε συνδυασμό αυτών), παρουσιάζουν τριπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Δική μας έρευνα⁵ σε απόλυτα συγκρίσιμους, ως προς τους παράγοντες κινδύνου, πληθυσμούς διαβητικών και μη με ΣΝ έδειξε, ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν σημαντικά συχνότερα νόσο τριών αγγείων, δηλ. σοβαρή ΣΝ.

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν, ότι εκτός των κλασικών παραγόντων κινδύνου, η υπεργλυκαιμία και το γενικότερο status εξ αυτής συμβάλει σημαντικά στον αυξημένο επιπολασμό ΣΝ. Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι:^{6,7}

- Γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου και των άλλων πρωτεϊνών του αγγειακού τοιχώματος.
- Γλυκοζυλίωση και οξειδωση των λιποπρωτεϊνών και, κυρίως, της LDL.
- Αυξημένο οξειδωτικό stress και δημιουργία ελεύθερων ριζών O₂ στα γλυκοζυλιωμένα τελικά προϊόντα των

πρωτεϊνών, με συνέπεια τη βλάβη του ενδοθηλίου.

- Δραστηριοποίηση της protein -kinase C, με συνέπεια αυξημένη παραγωγή αυξητικών παραγόντων, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης και PDGF και μειωμένη παραγωγή NO και προστακυκλίνης.
- Αιμορρολογικές και ηκτιδολογικές διαταραχές (αυξημένη προσκόλληση αιμοπεταλίων, αυξημένο PAI και ινωδογόνο).

Τελευταία ιδιαίτερα σημαντική προβάλλει η σημασία της ινσουλινοαντίστασης στην δημιουργία της ΣΝ^{10,11}. Και αυτό γιατί η ινσουλινοαντίσταση συνδέεται τεκμηριωμένα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την δυσλιπιδαιμία (κυρίως με την παρουσία των αθηρογόνων μικρών πυκνών LDL), την μικρολευκωματινουργία, την υπέρταση και το αυξημένο PAI, συνδέεται δηλαδή με παράγοντες και καταστάσεις που ευοδώνουν την αθηρωματική διαδικασία.

Προοπτικές μελέτες παρέμβασης¹² έχουν δείξει ότι η αντιμετώπιση των κυρίων παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) έχει σαν συνέπεια την σημαντική μείωση της επίπτωσης της ΣΝ στον ΣΔ. Οι θεραπευτικοί στόχοι για τη πρωτογενή πρόληψη της ΣΝ στον ΣΔ είναι επόμενα ιδιαίτερα αυστηρή όσον αφορά τους παράγοντες αυτούς. Συγκεκριμένα αναφορικά με την δυσλιπιδαιμία από έτους, το NCEP⁴ και η ADA (Αμερ.Διαβ.Εταιρ.)¹¹ συστήνουν επίτευξη τιμών LDL <100 mg % και υπερτριγλυκεριδαιμίας (TG>200 mg %) επιδίωξη μείωσης της Non-LDL χοληστερόλης σε επίπεδα <130 mg %. Ιδιαίτερη έμφαση από το NCEP σε ένα δεύτερο επίπεδο δίνεται στην αντιμετώπιση συνολικά του μεταβολικού συνδρόμου.

Αναφορικά με την υπέρταση οι κατευθυντήριες συστάσεις μεγάλων οργανισμών προτείνουν ως επιθυμητό στόχο τα επίπεδα των 130 mmHg για την συστολική και τα 80 mmHg για τη διαστολική πίεση.

Εξαιρετικής σημασίας για τη πρωτογενή πρόληψη της ΣΝ είναι η διακοπή του καπνίσματος, η υγιεινοδιαιτητική αγωγή και η εφαρμογή προγράμματος καθημερινής (20-30') ελαφράς σωματικής άσκησης.

Σχετικά με το ρόλο των αντιοξειδωτικών στη πρόληψη της ΣΝ στο ΣΔ σειρά μελετών το τελευταίο διάστημα δεν τεκμηριώνουν κάποια σημαντικά ωφέλιμη δράση. Ενώ και ο ρόλος της ορμονικής υποκατάστασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για την πρόληψη της ΣΝ τελικά δεν φαίνεται να είναι σημαντικός.

Αναμφισβήτητη πάντως είναι η ωφέλιμη προληπτική δράση της ασπιρίνης τόσο πρωτογενώς όσο και δευτερογενώς. Για το λόγο αυτό η ADA συνιστά για όλα τα διαβητικά άτομα ηλικίας >35 ετών με ένα τουλάχιστον πα-

ράγοντα κινδύνου, λήψη μικρής δόσης ασπιρίνης (100-325 mg) στα πλαίσια της πρόληψης της ΣΝ.¹⁶

Μεγάλη επίσης είναι η επιστημονική συζήτηση που γίνεται σχετικά με τους γλυκαιμικούς στόχους για τη πρόληψη της ΣΝ. Τα αμφιλεγόμενα δεδομένα προκύπτουν κυρίως από τις μεγάλες μελέτες DCCT¹³ και UKPDS¹⁴ που είναι η επιδημιολογική ανάλυσή τους (κυρίως της UKPDS) έδειξε ότι το σάκχαρο αίματος είναι συνεχής παράγοντας κινδύνου, και ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου αρχίζει να αυξάνεται από πολύ χαμηλά επίπεδα σακχαρού αίματος, εντούτοις η αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση συνδέθηκε οριακά με τη μείωση επίπτωσης της ΣΝ. Παρόλο επομένως που το σάκχαρο αίματος δεν είναι ακόμα αποδεδειγμένα τροποποιήσιμος παράγων κινδύνου, οι συστάσεις όμως για τη γλυκαιμική ρύθμιση είναι ιδιαίτερα αυστηρές (βλ. πίνακα).

Σαφώς πάντως σημαντική είναι η σημασία της γλυκαιμικής ρύθμισης στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης της ΣΝ. Η μεγάλη μελέτη DIGAMI¹⁷ τεκμηρίωσε απόλυτα την ωφελιμότητα της αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης κατά τη διάρκεια και μετά από οξύ ισχαιμικό επεισόδιο, πιθανόν λόγω της επίδρασης της ρύθμισης αυτής στις ινωδολυτικές και ηπκτιδολογικές παραμέτρους¹⁸. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ωφέλιμη συνέπεια της αυστηρής ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη κατά το πρώτο τρίμηνο (μετά τη παρουσία στεφανιαίου επεισοδίου) παρέμεινε σημαντική ακόμα και μετά 3,2 έτη παρακολούθησης (μείωση κατά 26% - $p < 0,01$ - της στεφανιαίας θνησιμότητας στην ομάδα της αυστηρής ρύθμισης).

Ιδιαίτερα ενδιαφέρων είναι, επίσης ο ρόλος των α-MEA και των β- αποκλειστών στη νοσηλεία του εμφράγματος αλλά και στη χρόνια μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου νοσηλεία, ρόλος που είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και τη βελτίωση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) στους

διαβητικούς ασθενείς. Η δράση τους δεν φαίνεται να είναι ευνοϊκότερη στους διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με τον μη διαβητικό πληθυσμό. Σημαντικές μελέτες το τελευταίο διάστημα, όπως η HOPE¹⁵, δείχνουν και σημαντική ωφελιμότητα από την χορήγηση των α-MEA στα άτομα με ΣΔ στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης της ΣΝ.

Αναφορικά με τη νοσηλεία των οξέων ισχαιμικών επεισοδίων πρέπει επίσης να επισημανθούν ότι

Α) η θρομβόλυση στους διαβητικούς ασθενείς¹⁹ προκαλεί μεγαλύτερη μείωση της θνησιμότητας συγκριτικά με αυτήν των μη διαβητικών όπως έδειξε μεταανάλυση 43000 ασθενών.

Β) η προσθήκη στη θρομβόλυση αναστολέων Gp IIb/IIIa²⁰ είχε σαν αποτέλεσμα διπλάσια μείωση του επανεμφράγματος και του στεφανιαίου θανάτου στους διαβητικούς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς.

Γ) αναδρομική μελέτη 45.000 διαβητικών ασθενών²¹ τεκμηρίωσε ότι οι β-ανασταλτές μείωσαν το κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου κατά 23% χωρίς αύξηση των αποδιδόμενων σε αυτούς επιπλοκών.

Σημαντικός τέλος είναι και ο ρόλος των επαναγγειωτικών παρεμβάσεων στα πλαίσια της δευτερογενούς παρέμβασης στη ΣΝ στο ΣΔ. Φαίνεται ότι η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (by pass) σαφώς έχει ευνοϊκότερη προοπτική στα στεφανιαία συμβάματα έναντι της αγγειοπλαστικής, όπως έδειξαν τα 7χρονα δεδομένα παρακολούθησης της μελέτης BARI.²²

Συμπερασματικά, η αυξημένη συχνότητα της ΣΝ στον ΣΔ αντανάκλα τη διάχυτη, εκτεταμένη και επιταχυνόμενη στεφανιαία αθηρωματική διαδικασία στον διαβήτη, αποτέλεσμα κυρίως επίδρασης του υπεργλυκαιμικού παράγοντα, ενώ οι προληπτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου και όχι μόνον την υπεργλυκαιμία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

- ✓ Αρτηριακή υπέρταση
- ✓ Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
- ✓ Χαμηλή HDL –Χοληστερόλη
- ✓ Αύξηση τριγλυκεριδίων
- ✓ Αύξηση της apoB
- ✓ Μικρά και πυκνά σωματίδια LDL
- ✓ Αύξηση ινωδογόνου
- ✓ Αύξηση PAI –1
- ✓ Αύξηση CRP
- ✓ Αύξηση πήκτικότητας του αίματος
- ✓ Μικρολευκωματινουρία
- ✓ Απουσία νυκτερινής πτώσης της αρτηριακής πίεσης
- ✓ Αύξηση του ουρικού οξέος
- ✓ Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας
- ✓ Πρώιμη αθηροσκλήρωση (ΣΝ, ΑΕΕ)

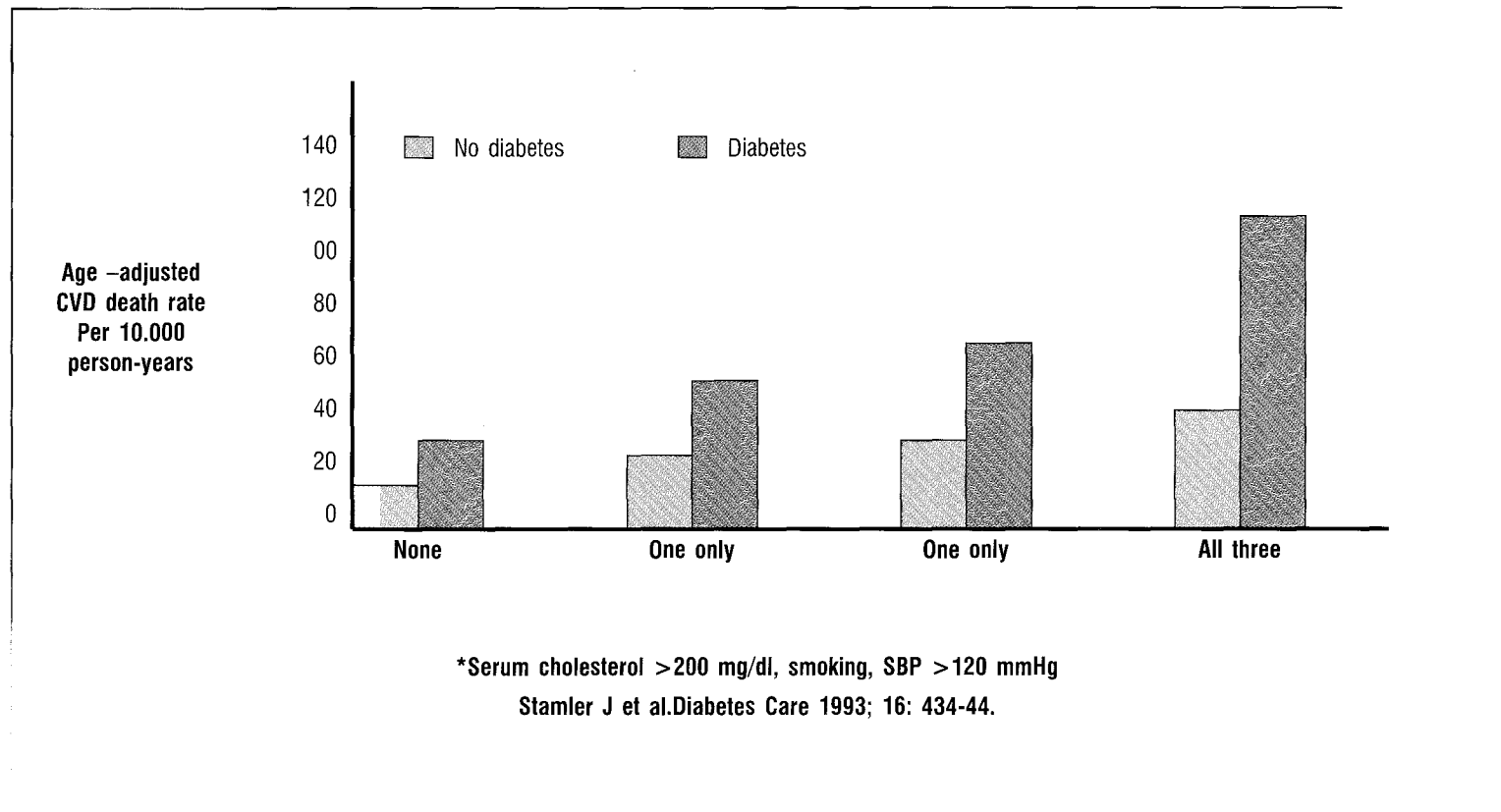
Insulin resistance and cardiovascular disease, JCEM 2001; 86: 713-18.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2
ΣΤΟΧΟΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ (Mg/ dL Plasma)

Measurement	Normal	ADA Goal	ACCE/ ACE/ IDF Goal
Preprandial	<110	90-130	<110
Bedtime	<120	110-150	-
Postprandial (2h)	<140	-	<140
A1C	-	<7%	<6.5%

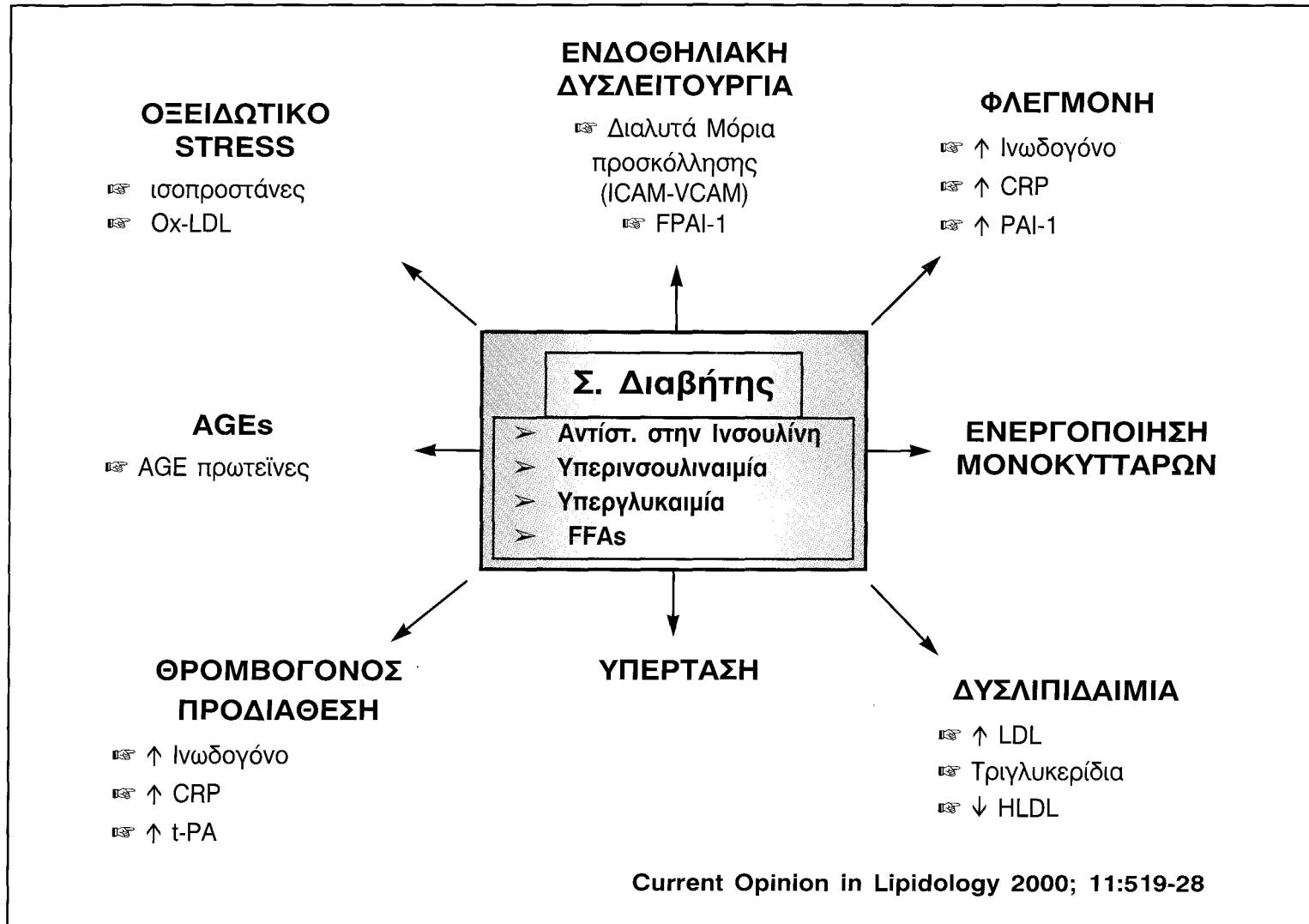
American Diabetes Association. Diabetes Care 2002; 25(Suppl1):S33–S49
 ACE .Consensus Conference on Guidelines for Glycemic Control 2001.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3
Η επίδραση πολλαπλών παραγόντων κινδύνου στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε διαβητικούς και μη.
MRFIT μελέτη



ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Προτεινόμενη συσχέτιση μεταξύ Δτ2 και παραγόντων που προδιαθέτουν σε αθηροσκλήρυνση & καρδιαγγειακά συμβάματα



ABSTRACT

Guidelines from great international organisms regard since a year diabetes mellitus as a state comparable to coronary artery disease in relation to vascular change and damage. Special importance is given to the prediabetic stage which is connected to reduplication of the risk of coronary artery disease. The coronary atheromatous lesions in patients with diabetes mellitus is diffuse and is accompanied by general endothelial dysfunction and disturbance of the microcirculation in the myocardium.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Resnick HE, Shorr RI, Kuller L, et al. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association –defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in other adults. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54: 869-876.
2. Kanne WB, Mc Gee DL: Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. 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: 229-234.
4. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
5. Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis C, Foussas S. Angiographic study of CAD in diabetic patients in comparison with non-diabetics. *Angiology* 1999; 50: 997-1006.
6. Beckman JA, Geagel M A, Libby D. Diabetes and Atherosclerosis. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.
7. Μελιδώνης Α. Διαβήτης και Καρδιά. Εκδ. Medical Graphic Center 1999; 135.
8. Melidonis A, Tournis S, Kouvaras G, Foussas S. Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and non –diabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1999; 22: 465-471.
9. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risks, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
10. Insulin Resistance and Cardiovascular disease. *JCEM* 2001; 86: 713-18.
11. American Diab. Association. Position statement: Standards of medical care for patients with Diab.mel. *Diab. Care* 2002; 25 Suppl 1: S33-50.
12. UKPDS: Tight blood pressure control and risk for micro vascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS S38. BMJ* 1998; 317: 703-713.
13. The DCCT Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long –term complication in IDDM. *NEJM* 1993; 329: 977-86.
14. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood –glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
15. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators: Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Events in high-risk patients. *NEJM* 2000; 342: 154-160.
16. Amer. Diab Association. Position Statement: Aspirin therapy in Diabetes *Diab Care* 2002; 25 Suppl 1: S78-80.
17. Malmberg K for the DIGAMI Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long-term survival after AMI in diabetic patients. *BMJ* 1997; 314: 1512-1515.
18. Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S, Foussas S. The role of strict metabolic control by insulin infusion on fibrinolytic profile during an coronary event in diabetic patients. *Clinical Cardiology* 2000; 23: 160-65.
19. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
20. Ramanathan AV, Miller DP, Kleiman NS. Effect of GP lib/ IIIa antagonists in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100: 1-640.
21. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, et al. Beta – blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1388-94.
22. BARI investigators: the effect of previous coronary artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes with acute myoc. infarction *NEJM* 2000; 342: 989-97.