

# Современный взгляд на инсулинотерапию у больных сахарным диабетом 2 типа в остром периоде инфаркта миокарда

С.В. КАКОРИН,  
Л.С. ШАШКОВА,  
О.Б. ВЛАСОНИЧ,  
А.М. МКРТУМЯН,  
МГМСУ, Москва

*Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) составляет 70-80% (13, 21). Основной причиной смерти этих больных в 50-70% случаев является острый инфаркт миокарда (13, 22, 24, 35, 36). У больных СД 2, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), летальность в 2 раза выше, а застойная сердечная недостаточность развивается в 3 раза чаще, чем у лиц без СД 2 (2, 23).*

## Э

то связано с тем, что при развитии ОИМ у больных СД 2 снижение коронарного резерва сердца, обусловленное диффузной природой атеросклеротического поражения, сочетается с нарушением реологических свойств крови, метаболических процессов в миокарде и наличием диабетической кардиопатии (8).

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что кровоснабжение левого желудочка при СД может страдать даже в отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий. По данным позитронно-эмиссионной томографии, коронарный резерв у этой группы пациентов даже при отсутствии атеросклеротических изменений на 37% ниже, чем соответствующий показатель у здоровых лиц того же возраста (4). При этом степень снижения коронарного резерва достоверно связана с уровнем глюкозы натощак и концентрацией в крови гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и не зависит от липидного профиля крови.

Такие проекты, как UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), позволили выработать новую стратегию снижения сердечно-сосудистого риска при диабете. Результаты этих исследований свидетельствуют, что жесткий контроль артериального давления (АД) и использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) благотворно влияют на выживаемость при инфаркте миокарда при диабете в той же степени, что и заместительная терапия инсулином.

На последнем заседании Европейского общества по изучению сахарного диабета в Амстердаме в 2007 г. Van 't Riet E. и коллеги (48) впервые показали наличие взаимосвязи между показателем HbA1c с сердечно-сосудистыми заболеваниями при сравнении с пациентами с сахарным диабетом и без такового. Результаты исследования показывают, что увеличение на 1% HbA1c ассоциировалось с 66% увеличением риска развития не фатальных сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от других известных сердечно-сосудистых факторов риска.

Также приводились данные о течении острого инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и у пациентов без сахарного диабета, было показано, что уровень смертности выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, однако предшествовавшая терапия сахарного диабета не влияла на

показатели смертности (46). Также Foody J.M. (20) были подтверждены данные UKPDS и DCCT о том, что частота макроангиопатий была выше у пациентов с сахарным диабетом с уровнем HbA1c > 7%. Авторы сделали вывод, что адекватный гликемический контроль может вносить вклад в снижение риска развития макроангиопатических осложнений у пациентов с сахарным диабетом.

Strongin I.G. и коллеги (44) проводили оценку влияния строгого контроля гликемии в острый период инфаркта миокарда. Они показали, что при более строгом контроле гликемии отмечались лучшие клинические исходы терапии, заключавшиеся в улучшении показателей выживаемости и улучшении функции левого желудочка.

При ОИМ из-за окклюзии коронарной артерии развивается дисбаланс между потребностью и доставкой кислорода к сердечной мышце.

При СД 2 нарушение метаболизма миокарда происходит вследствие подавления гликолиза, окислительного фосфорилирования глюкозы, нарушения транспорта глюкозы в клетки (1), резкого преобладания свободных жирных кислот (СЖК) с накоплением большого количества триглицеридов. В случае умеренной ишемии аэробное окисление СЖК и глюкозы снижается. А при развитии тяжелой ишемии (окклюзия коронарной артерии) анаэробный гликолиз остается единственным источником образования АТФ (40, 41).

По данным ряда исследований, резкий дисбаланс между окисле-

нием глюкозы и СЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация СЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами повреждения миокарда. Недоокисленные жирные кислоты являются биохимическими медиаторами нарушения сердечного ритма с высоким риском развития внезапной смерти (28, 39). Относительный дефицит инсулина, обусловленный инсулинорезистентностью, возрастающей при развитии ОИМ, уменьшает утилизацию глюкозы в миокарде и вызывает сдвиг метаболизма в сторону жирных кислот. При этом уменьшается действие инсулина на жировую ткань, что приводит к повышению содержания СЖК и увеличению их поступления в клетки миокарда (1, 2).

Таким образом, нарушения обмена в миокарде у больных сахарным диабетом типа 2 приводят к развитию метаболической ишемии (1), которая при окклюзии коронарной артерии является причиной высокой частоты осложнений и летальности у больных в остром периоде ИМ. При одной и той же степени некроза миокарда клиническая картина, вероятно, зависит от выраженности диабетической кардиопатии, включающей в себя кардиомиопатию (с развитием сердечной недостаточности) и диабетическую автономную кардионейропатию. В основе диабетической автономной кардионейропатии (ДАКН) лежит нарушение вегетативной нервной системы сердца, проявляющееся снижением вагусной активности и повышением симпатической активности, способствующее развитию желудочковой аритмии и внезапной смерти (51), и считается независимым фактором риска смерти после ОИМ (27, 49).

Результаты исследования Honolulu Heart Program (16) показывают, что наличие СД 2 относится к прогностическим факторам внезапной смерти, и что эта предрасположенность связана с высоким риском смерти от аритмии. Вероятность внезапной смерти особенно высока у больных СД 2 с симптоматикой ДАКН (19, 37, 42).

Хорошо известно, что у пациентов с СД 2 распространены бес-

симптомные ОИМ (ДАКН изменяет чувствительность к боли). Таким образом, частота бессимптомных и атипичных ОИМ в группе больных СД достоверно превышает те же значения среди пациентов без диабета (32-42% и 6-15% соответственно). Все это ведет к поздней госпитализации. Кроме того, при СД чаще развиваются внезапная смерть и кардиогенный шок. Нарушения циркадных и сезонных ритмов развития ОИМ (усугубление утренних и зимних пиков) отражают автономную дисфункцию параллельно с нарушением симпатовагусной активности (10). Значения данных факторов до конца не изучены.

Традиционная медикаментозная терапия ИБС направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде и на увеличение его доставки посредством вазодилатации – хирургическим или медикаментозным путем. В дополнение к традиционной должна использоваться терапия, которая нацелена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии (12).

Такой подход в лечении ИБС обычно связывают с глюкозо-инсулиновой смесью (ГИКС) (43). ГИКС является неспецифическим модулятором метаболизма миокарда, способствующим увеличению захвата и окисления глюкозы, активации окислительного фосфорилирования и накопления АТФ. При этом концентрация СЖК снижается (7).

Если специфические метаболические нарушения, обусловленные диабетом, могут ухудшать сократимость миокарда, то введение инсулина и улучшение регуляции обменных процессов могут уменьшить повреждение миокарда, улучшить его сократимость и снизить смертность.

Основой ГИКС является инсулин, а процент и объем вводимой глюкозы определяется профилактикой гипогликемического состояния при введении инсулина. Присутствие препаратов калия диктуется профилактикой нарушений сердечного ритма при ОИМ.

Учитывая инсулинорезистентность, которая возрастает в остром периоде ИМ, логично предположить, что инсулинотерапию у больных с СД 2 необходимо начинать в первые часы заболевания и проводить ее инсулином ультракороткого действия – ДНК-рекомбинантным аналогом инсулина человека под контролем гликемии. Первым на фармакологическом рынке зарегистрирован препарат Хумалог (1996 г.). В его структуре изменена позиция лизина и пролина в 28-м и 29-м положениях В-цепи соответственно, что сопровождается значительно более слабой спонтанной межмолекулярной ассоциацией, чем у растворимого человеческого инсулина. В силу этого Хумалог намного быстрее всасывается из мест подкожных инъекций, что исключает необходимость его внутривенного введения и делает возможным его назначение в первые часы развития острого инфаркта миокарда.

При неинвазивной количественной оценке потребления глюкозы миокардом с помощью позитронно-эмиссионной томографии и аналога глюкозы – <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы показано, что захват глюкозы миокардом можно существенно усилить или даже нормализовать при достаточной заместительной инсулинотерапии (38, 50).

Инсулин обладает способностью подавлять высвобождение СЖК адипозитами, воздействуя на АМФ – активируемую протеинкиназу (25) и, таким образом, – на малонил-CoA, который контролирует механизмы входа жирных кислот в митохондрии, что приводит к снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда. Стимуляция метаболизма глюкозы в кардиомиоцитах в условиях ишемии, как правило, приводит к антиангинальному эффекту (18). Сам инсулин, кроме гипогликемического действия, имеет вазодилатирующий эффект, улучшая при этом коронарный кровоток, и это говорит в пользу его применения

при ИМ у больных СД 2 (14).

Чтобы убедиться в положительном влиянии инсулина на течение ОИМ у пациентов с СД 2, было проведено исследование DIGAMI (32). Применение инфузии высоких доз инсулина с раствором глюкозы в остром периоде инфаркта миокарда и с последующей инсулинотерапией привело к значительному снижению смертности через год после заболевания в основном у лиц с низким уровнем кардиоваскулярных факторов риска и не леченных прежде инсулином (31, 32). У тяжелых больных эффект инфузии был менее выражен. Существенно ниже он был у больных пожилого возраста, с наличием обширных повторных ишемических повреждений миокарда, при длительном течении диабета, у больных, ранее получавших инсулин (29).

Исследование DIGAMI показало, что при развитии у больных СД 2 острого инфаркта миокарда инфузия ГИКС с последующим режимом инсулинотерапии позволяет снизить смертность через 1 и 3 года по сравнению с традиционной пероральной сахароснижающей терапией (32). Но при этом оставался невыясненным вопрос – был ли такой эффект связан в основном с назначением инсулина в острой фазе инфаркта или с хроническим применением инсулина вместо пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП)?

Для решения этого вопроса было проведено второе исследование DIGAMI-2. Его основной целью являлось подтверждение результатов первого исследования путем сравнения подгрупп пациентов, получавших различную терапию. В ходе пятилетнего наблюдения каких-либо значительных различий в показателях общей смертности и сердечно-сосудистой смертности между подгруппами обнаружено не было (33).

Таким образом, результаты исследования показали: в отдаленном периоде у больных СД 2, перенесших острый инфаркт миокарда, инсулин не имеет преимуществ по сравнению с традиционной пероральной терапией в отношении контроля глюкозы крови, сердечно-

сосудистой заболеваемости и общей смертности. Подтверждено также, что при хорошем контроле углеводного обмена прогноз острого инфаркта миокарда у больных СД не отличается от прогноза у лиц, не имеющих диабета.

Эти выводы могут быть справедливы при долгосрочном прогнозе больных СД 2 типа, перенесших ОИМ. При этом остается высокая внутрибольничная летальность у данной категории больных. Каковы пути ее решения?

При развитии ОИМ у больных СД 2 возрастает инсулинорезистентность, что связано в первую очередь с выработкой контринсулярных гормонов в ответ на стрессовую ситуацию в организме. Кроме того, необходимо учитывать другие виды инсулинорезистентности, которые имели место и до развития ОИМ, а именно пререцепторную (снижение биологической активности инсулина), рецепторную (образование антител к рецепторам), пострецепторную (уменьшение числа глюкозных транспортеров), избыток СЖК, увеличение продукции глюкозы печенью, обусловленное дефицитом инсулина (6).

В настоящее время нет единого представления о тактике ведения больных сахарным диабетом в остром периоде инфаркта миокарда.

Необходимость решения данного вопроса обусловлена высокой летальностью пациентов с сахарным диабетом при развитии ОИМ, даже при достижении состояния компенсации углеводного обмена на фоне адекватной сахароснижающей терапии, будь то прием ПССП, комбинированная или моноинсулинотерапия. В связи с чем, целесообразно рассмотреть различные мнения по данному вопросу.

Одни авторы (3, 32) указывают, что при развитии ОИМ ухудшается метаболический контроль, и в данном случае нецелесообразно продолжать прием ПССП.

Другие авторы (5) рассматривают экстрапанкреатическое действие препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистую систему, считая, что они вызывают кардиопротективный эффект, уменьшая риск развития желудочковых аритмий. А при плохом

метаболическом контроле диабета рекомендуют использовать схему инсулинотерапии, применявшуюся в исследовании DIGAMI: 500 мл 5%-ного раствора глюкозы + 80 ЕД инсулина вводили со скоростью 30 мл/ч. Через час контролировали уровень глюкозы в крови и при необходимости изменяли скорость введения, поддерживая уровень гликемии в пределах 7-10 ммоль/л. Рекомендуемые другими авторами количество и концентрация глюкозы и инсулина в составе ГИКС различаются (3, 11).

Предлагаются различные схемы инсулинотерапии больным СД 2 в остром периоде ИМ. Одни рекомендуют использовать отдельное внутривенное введение глюкозы и инсулина (3). Однако в случае блокирования одного из путей введения может возникнуть развитие опасной гипогликемии или гипергликемии. Это, а также необходимость упрощенной системы лечения привели к широкому использованию ГИКС.

Третьи авторы (9) предлагают на фоне основной терапии пероральными сульфаниламидными препаратами вводить дополнительные инъекции малых доз простого инсулина в 3-4 инъекциях. Предполагается, что комбинация пероральных препаратов с инсулином влияет на уровень гликемии мягче, препятствуя гипогликемическим реакциям.

Учитывая инсулинорезистентность, которая возрастает в остром периоде ИМ, логично предположить, что инсулинотерапию у больных с СД 2 необходимо начинать в первые часы заболевания и проводить ее инсулином ультракороткого действия – ДНК-рекомбинантным аналогом инсулина человека под контролем гликемии. Первым на фармакологическом рынке зарегистрирован препарат Хумалог (1996 г.). В его структуре изменена позиция лизина и пролина в 28-м и 29-м положении В-цепи соответственно, что сопровождается значительно более слабой спонтанной межмолекулярной ассоциацией, чем у растворимого человеческого инсулина. В силу этого Хумалог намного быстрее всасывается из мест



**Хумалог**<sup>™</sup>

инсулин лизпро (ДНК-рекомбинантный) в растворе для инъекций

## Хумалог® – эффективный контроль постпрандиальной гликемии<sup>1</sup>

- Первый и наиболее изученный ультракороткий аналог
- Эффективнее и безопаснее инсулина короткого действия<sup>1,2</sup>
- Удобство введения до или после еды

**ХумаПен**<sup>™</sup>  
ЛЮКСУРА



## Стильная, точная и надежная шприц-ручка:

- Легко обучить
- Легко научиться
- Легко пользоваться

**Простой и удобный контроль  
постпрандиальной гликемии**

**Именно неконтролируемая постпрандиальная гликемия оказывает большее влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, чем гликемия натощак<sup>3</sup>**


1. Lalli C et al. Diabetes Care 1999, 22 (3): 468-477  
2. Anderson JH et al. Diabetes 1997; 46 (2): 265-270  
3. Stratton IM et al. BMJ 2000;321:405-412



подкожных инъекций, что исключает необходимость его внутривенного введения и делает возможным его назначение в первые часы развития острого инфаркта миокарда. Начало действия уже через 10-15 минут после инъекции. Пик биологической активности наблюдается через 1-1,5 часа после введения. Продолжительность сахароснижающего действия – 4 часа. Следовательно, возможны более частые инъекции инсулина в меньших дозах. Проспективные рандомизированные контролируемые исследования убедительно показали, что инсулинотерапия в режиме малых

доз сопровождается значительно лучшей управляемостью гликемии и меньшим риском осложнений (гипогликемии, гипокалиемии), чем в режиме больших доз.

Структурные различия между аналогами инсулина ультракороткого действия и человеческими объясняют факт, что антитела к инсулину не связывают аналоги инсулина. В исследовании (44) показано, что терапия аналогами инсулина приводила к уменьшению образования антител в течение короткого периода времени. Поэтому при инсулинорезистентности, обусловленной наличием антител к инсулину, на-

личием острой ишемии миокарда с большим количеством СЖК, дефицитом АТФ, патогенетически обосновано использование инсулина-лизпро у больных в первые часы развития ОИМ. В литературе отсутствуют данные по применению Хумалого у больных СД 2 в остром периоде ИМ. В связи с этим в нашей клинике в настоящее время проводится сравнительное исследование по эффективности и безопасности применения аналога ультракороткого инсулина Хумалог и человеческого инсулина короткого действия Хумулин Р, результаты которого будут опубликованы позднее. 

## Список литературы:

- Александров А.А. Осложнения сахарного диабета, «Диабетическое сердце: схватка за митохондрии». CONSILIUM-MEDICUM, том 05, №9, 2003.
- Балаболкин М.И. Диабетология. «Медицина». 2000, стр. 317-337.
- Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. РМЖ, том 11, № 27, 2003.
- Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: основные закономерности. М., 2004; с. 2.
- Один В.И., Пушкова Э.С., Беликова Т.В. Военно-медицинская академия, Городской гериатрический центр, Санкт-Петербург. «Медлайн», том 2, ст. 17 (с. 67-70), апрель 2001.
- Окороков А.Н. Диагностика эндокринных заболеваний. М.: Мед. лит., 2001, с. 268-269.
- Семиголовский Н.Ю. Поляризирующая смесь и калий-магний аспаргинат в терапии кардиологических больных. Журнал «Трудный пациент», № 8, 2006.
- Соколов Е.И. Диабетическое сердце. Москва. «Медицина», 2002.
- Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология, руководство. 2002, стр. 281.
- Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Голубев А.В. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Consilium-medicum. Том 07, N 5, 2005.
- Чазова Т.Е. Кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ РГМУ. Эндокринология. Социально-значимые заболевания. РМЖ, том 11, № 27, 2003.
- Шахнович Р.М. РМЖ, том 9, № 15, 2001.
- Aronson D., Rayfield E.J. and Chesebro J.H. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Ann Intern Med, 1997, 126: 296-306.
- Aikawa A, Saadeh R, Assian E, Ghanium H, Dondona P: Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule by human aortic endothelial cells thought stimulation of nitric oxide. J Clin Endocrinol Metab 85: 2572-2575, 2000.
- Bartley P.C., Bogoev M., Larsen J., Tamer S.C., Philotheou A.: Superior glycaemic control, less nocturnal hyperglycaemia and less weight gain with insulin detemir relative to NPH insulin in subjects with T1DM treated for 24 months using a treat-to-target concept. Diabetologia, vol. 50, suppl. 1, 0222: 2007.
- Curb J.D., Rodrigues B.L., Burchfiel C.M., Abbot R.D., Chiu D., Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. Circulation. 1995; 91: 2591-5.
- Cohen R.A. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. Circulation. 1993; 87(Suppl 5): 67-76.
- Dyck D.R.B., Lopaschuk G.D. J Mol Cell Cardiol. 2002; 34: 1099-109.
- Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Mortality in diabetic autonomic neuropathy. Lancet 1976; 1: 601-3.
- Foody J.M., Rosenberg N., Wang Y., Thomas J.E.: Glycemic control associated with reductions in incidence of macrovascular events, Diabetologia, vol. 50, suppl. 1, 0097: 2007.
- Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. et al. Circulation 1999; 100: 1134-46.
- Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. J Clin Epidemiol. 2000, 53: 511-8.
- Granger C.B., Califf R.M., Young S., Candela R., Samaha J., Worley S., et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. J Am Coll Cardiol. 1993, 21: 920-5.
- Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. N Engl J. Med 1998; 339: 229-34.
- Hue L., Beauloye C., Marsin A.-S. et al. J Moll Cell Cardiol 2002; 34: 1091-7.
- Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M., Cusco J.A., Lee B.K., Creager M.A. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation. 1993; 88: 510-6.
- Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr, Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987; 59: 256-62.
- Lopaschuk G., Wambolt R., Barr L. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. J. Pharm. Exp. Therap. 1993, 264: 135-144.
- Malmberg K.A., Ryden L., Hamsten A. et al. Cardiovasc Res 1997; 34: 248-53.
- Malmberg K., Ryden L., Efendic S. et al. for the Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study Group. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 57-65.
- Malmberg K.A., Efendic S. & Ryden L.E., for the Multicenter Study Group. Feasibility of insulin-glucose infusion in diabetic with acute myocardial infarction. Diabetes Care. 1994; 17: 1007-14.
- Malmberg K.A., for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Brit Med J. 1997; 314: 1512-5.
- Malmberg K., Ryden L., Wedel H., et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J. 2005; 26: 650-661.
- McGuire D.K., Granger C.B. Am Heart J 1999; 138: S336-S375.
- Melchior T., Kober L., Madsen C.R. et al. Eur Heart J. 1999; 20: 973-8.
- Modena M.G., Barbieri A. Cardiologia. 1999; 44: 865-77.
- O'Brien I.A., McFadden J.P., Corral R.J. The influence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes. Q J Med 1991; 79: 495-502.
- Ohtake T., Yokoyama I., Watanabe T., Momoto T., Serezawa T., Nishikawa J., et al. Myocardial glucose metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients evaluated by FDG-PET. J Nucl Med 1995; 36: 456-63.
- Oliver M., Opie I. Effect of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. Lancet. 1994, 343: 155-158.
- Opie L., King L. Glucose and glycogen utilization in myocardial ischemia change in metabolism and consequence for myocyte. Mol. Cell. Biochem. 1998, 180: 3-26.
- Stanley W., Lopaschuk G., Hall J. et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabo-
- lism under normal and ischemic conditions. Cardiovasc. Res. 1997, 33: 243-257.
- Samson M.J., Wilson S., Karagiannis P., Edmonds M., Watkins P.J. Progression of Diabetic autonomic neuropathy over a decade of insulin dependent diabetes. Q J Med 1990; 75: 635-46.
- Sodi-Pallares D., Testelli M., Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1962, 9: 166-181.
- Strongin L.G., Beliaeva N.: Aggressive glycaemic control preserves cardiac function in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus, Diabetologia, vol. 50, suppl. 1, 0098: 2007.
- Tesfamariam B., Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. Free Radic Biol Med. 1994; 16: 383-91.
- Tristed H., Sondergaard E., Johnsen SP, Rungby J.: Type of preadmission antidiabetic treatment and mortality among patients hospitalised with myocardial infarction: a nationwide follow-up study, Diabetologia, vol. 50, suppl. 1, 0035: 2007.
- Umans J.G., Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. Ann Rev Physiol. 1995; 57: 771-90.
- Van 't Riet E., Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G., Stehouwer C.D.A., Bouter LM, Heine RJ, Dekker JM: HbA1c in relation to 10-year fatal and non-fatal cardiovascular disease: The Hoorn study, Diabetologia, vol. 50, suppl. 1, OP 6, 0031: 2007.
- Van Ravenswaaij-Arts C.M., Kollee L.A., Hopman J.C., Stoeltinga G.B., van Geijn H.P. Heart rate variability. Ann Intern Med 1993; 118: 436-47.
- Vom Dahl J., Herman W.H., Hicks R.J., Ortiz-Alonso F.J., Lee K.S., Allman K.C., et al. Myocardial glucose uptake in patients with insulin-dependent diabetes mellitus assessed quantitatively by dynamic positron emission tomography. Circulation. 1993; 88: 395-404.
- Woo K.S., White H.D. Factors affecting outcome after recovery from myocardial infarction. Ann Rev Med. 1994; 45: 325-39.