

Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklara İlişkin Kılavuz: Özet

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar Görev Grubu

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Lars Rydén, Başkan Yardımcısı (İsveç)*, Eberhard Standl, Başkan Yardımcısı (Almanya)*, Małgorzata Bartnik (Polonya), Greet Van den Berghe (Belçika), John Betteridge (İngiltere), Menko-Jan de Boer (Hollanda), Francesco Cosentino (İtalya), Bengt Jönsson (İsveç), Markku Laakso (Finlandiya), Klas Malmberg (İsveç), Silvia Priori (İtalya), Jan Östergren (İsveç), Jaakko Tuomilehto (Finlandiya), Inga Thrainsdottir (İzlanda)

Kılavuzun bazı bölümlerine katkıda bulunan diğer uzmanlar: Ilse Vanhorebeek (Belçika), Marco Stramba-Badiale (İtalya), Peter Lindgren (İsveç), Qing Qiao (Finlandiya)

ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi (CPG): Silvia G. Priori (Başkan) (İtalya), Jean-Jacques Blanc (Fransa), Andrzej Budaj (Polonya), John Camm (İngiltere), Veronica Dean (Fransa), Jaap Deckers (Hollanda), Kenneth Dickstein (Norveç), John Lekakis (Yunanistan), Keith McGregor (Fransa), Marco Metra (İtalya), João Morais (Portekiz), Ady Osterspey (Almanya), Juan Tamargo (İspanya), José Luis Zamorano (İspanya)

Belgeyi gözden geçirenler: Jaap W. Deckers (CPG İnceleme Koordinatörü) (Hollanda), Michel Bertrand (Fransa), Bernard Charbonnel (Fransa), Erland Erdmann (Almanya), Ele Ferrannini (İtalya), Allan Flyvbjerg (Danimarka), Helmut Gohlke (Almanya), Jose Ramon Gonzalez Juanatey (İspanya), Ian Graham (İrlanda), Pedro Filipe Monteiro (Portekiz), Klaus Parhofer (Almanya), Kalevi Pyörälä (Finlandiya), Itamar Raz (İsrail), Guntram Scherthaner (Avusturya), Massimo Volpe (İtalya), David Wood (İngiltere)

İçindekiler

Önsöz	2	KVH ya da diyabet için yüksek risk taşıyan kişilerin saptanması	9
Giriş	2	Kardiyovasküler riski azaltmak için tedavi	11
Diyabet ve prediyabetik glukoz anormalliklerinin tanımı, sınıflandırması ve taraması	3	KVH tedavisi	19
Diyabet, IGH ve kardiyovasküler risk epidemiyolojisi	6	Kalp yetersizliği ve diyabet	25
		Aritmiler: atriyal fibrilasyon ve kalbe bağlı ani ölüm	26
		Periferik ve serebrovasküler hastalık	29

*Yazışma adresi. Lars Rydén, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital Solna, SE-171 76 Stockholm, İsveç. Tel: +46 8 5177 2171; faks: +46 8 34 49 64. Eberhard Standl, Department of Endocrinology, Munich Swabing Hospital, D-80804 Munich, Almanya. Tel: +49 89 3068 2523; faks: +49 89 3068 3906; e-posta: lars.ryden@ki.se; eberhard.standl@lrz.uni-muenchen.de

“Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklara İlişkin Kılavuz: Özet” adlı CME metni, Avrupa Kardiyoloji Akreditasyon Kurulu (EBAC) tarafından 2 saatlik Eksternal CME kredisiyle derecelendirilmektedir. Her katılımcı, eğitimsel etkinlik sırasında geçirilen kredi saatlerini belirtmelidir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UEMS) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyi'nin kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzuna göre, bu programa katılan bütün yazarlar, makalede yanılığa yol açabilecek potansiyel bir menfaat çatışmasını açıklamıştır. CME etkinliklerinden önce katılımcılara bütün olası menfaat çatışmalarının açıklanmış olmasından, Organizasyon Komitesi sorumludur. Bu makale için CME sorulan şu internet adresinden öğrenilebilir: *European Heart Journal*.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Kılavuzlarının içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmıştır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. İzin, *European Heart Journal*'ın yayımcısı ve ESC adına bu tür izinin konusunda yetkili taraf olan Oxford University Press'e yazılı olarak başvurulabilir.

Uyarı: ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve kaleme alındıkları zamanda mevcut kanıtlar dikkatli bir şekilde gözden geçirildikten sonra ulaşılmış görüşlerdir. Sağlık çalışanlarının klinik yargıya varırken bunların hepsini dikkate almalı tavsiye edilir. Bununla beraber, kılavuzlar sağlık çalışanlarının tek tek hastalarla ve uygun durumlarda ve gerekli olduğunda, hastanın velisi veya bakıcısına danışarak doğru kararları verme konusunda bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç veya cihazlarla ilgili kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık çalışanının sorumluluğundadır.

© 2007 European Society of Cardiology (ESC) ve European Association for the Study of Diabetes (EASD). Bütün hakları saklıdır.

Yoğun bakım	31
Sağlık ekonomisi ve diyabet	33
Kaynaklar	34

Önsöz

Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri, hekimlerin belirli bir hastalığı bulunan tipik bir hasta için en iyi tedavi stratejilerini seçebilmesine yardım etmek amacıyla, sonlanım üzerindeki etkiyi ve belirli tanı ya da tedavi yöntemlerinin risk-yarar oranlarını da dikkate alarak, belli bir konudaki bütün güncel kanıtlara dayanan tedaviler ve tavsiyeler sunmayı hedeflemektedir. Kılavuz oluşturulmasına ilişkin ESC tavsiyeleri ESC web sitesinde bulunabilir.[†]

Kısaca, ESC çalışma alanlarından uzmanlar seçer ve bu kişiler belli bir hastalıkta tedavi ve/veya korunmaya ilişkin yayımlanmış kanıtları kapsamlı şekilde gözden geçirir. Risk-yarar oranının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, tanı ve tedaviye ilişkin işlemler eleştirel açıdan değerlendirilir. Aşağıdaki tablolarda anahatlarının belirtildiği şekilde, önceden tanımlanmış ölçüklere göre belli tedavi seçeneklerinin tavsiye edilme gücü ve kanıtların düzeyleri ölçülüp derecelendirilir. Belge son haline getirilip Görev Grubu'ndaki bütün uzmanlar tarafından onaylandıktan sonra, incelenmek üzere dışarıdan uzmanlara sunulur. Gerektiğinde, belge bir kez daha gözden geçirilir ve nihai olarak ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi ile Kurul'dan seçilmiş üyeler tarafından onaylanır.

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (CPG), Görev Grupları, uzman grupları veya görüş birliği paneli tarafından yeni Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri hazırlanmasını yönlendirir ve koordine eder. Bu yazı panellerindeki seçilmiş uzmanların, gerçek ya da potansiyel çıkar çatışması olarak algılanabilecek bütün ilişkilerini açıklamaları istenir. Açıklamalar, ESC merkezi olan Avrupa Kalp Evi'ndeki dosyalarda saklanır. Komite ayrıca bu Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri ya da açıklamalarını destekleme sürecinden de sorumludur.

Tavsiye sınıfları

I. Sınıf	Belli bir tedaviye veya işlemin kârlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği varlığı
II. Sınıf	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşlerin varlığı
<i>Ila Sınıfı</i>	Kanıtlar/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkililik yönünde
<i>Ilb Sınıfı</i>	Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkililiği daha az destekliyor
III. Sınıf	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği

Giriş

Diyabet ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) genellikle made-ni paranın iki yüzü gibidir: diabetes mellitus (DM), koroner

Kanıt düzeyleri

A	Veriler birden çok sayıda rastgele yöntemli klinik çalışma ya da meta-analizden elde edilmiştir
B	Veriler tek bir rastgele yöntemli klinik çalışma veya büyük boyutlu rastgele yöntem kullanılmayan çalışmalardan elde edilmiştir
C	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük boyutlu çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıt çalışmaları

kalp hastalığı eşdeğeri olarak derecelendirildiği gibi, koroner kalp hastalığı bulunan birçok hastada da diyabet veya onun öncüsü olan tablolar bulunmaktadır. Dolayısıyla, diyabetologlar ile kardiyologların, hem kardiyovasküler hem de metabolik hastalığı bulunan milyonlarca hastanın tanı ve tedavi kalitelerini artırmak amacıyla güçlerini birleştirmesinin zamanı gelmiştir. Kardiy-diabetolojik yaklaşım, yalnızca bu hastalara yararlı olabilmek için değil; kardiyoloji, diyabetoloji ve korunma alanlarında daha ileriye gidebilmek için de çok büyük önem taşımaktadır.

ESC ve EASD bu zorlu görevi kabullenmiş ve diyabet ile KVH için birleşik, kanıtlara dayanan kılavuzlar oluşturmuştur. İki taraftan uzmanların bir Görev Grubu'nda birleşmesi istenmiştir. Bu grubun ana yaklaşımı, *Şekil 1*'de gösterilmektedir. Diyabet bulunan hastalarda KVH'nın ortaya çıkarılmasının ya da tersine, koroner kalp hastalığı olanlardaki metabolik hastalıkları belirlemek için bir algoritma geliştirilerek, uygun birleşik tedavinin temel koşulları sağlanmaktadır.

Tam metnin bir kısaltması olan bu özet, alanda çalışan hekimler tarafından kullanılması amacıyla hazırlanmıştır. Yoğunluk, tavsiyeler arkasındaki genel çerçeve ve en açık kaynaklar üzerindedir. Daha ayrıntılı bilgi istendiğinde, metnin bütününe başvurmak gerekir. Kaynak numaraları, özet ile ana metinde birbiriyle aynıdır. Ancak şekiller ve tablolar özette sayısal sıralamaya sokulmuştur ve dolayısıyla, ana metinle aynı numaralarda yer almayabilir. Ana metinde ayrıca, glukoz anormallikleri ile KVH arasındaki fizyopatolojik bağlantılarla ilgili ayrıntılı bir bölüm ve diyabet ile KVH'nın ekonomik yönlerine ilişkin çok daha fazla bilgi bulunmaktadır. Ana metin, ESC/EASD web sayfalarından elde edilebilecektir (www.escardio.org ve www.easd.org).

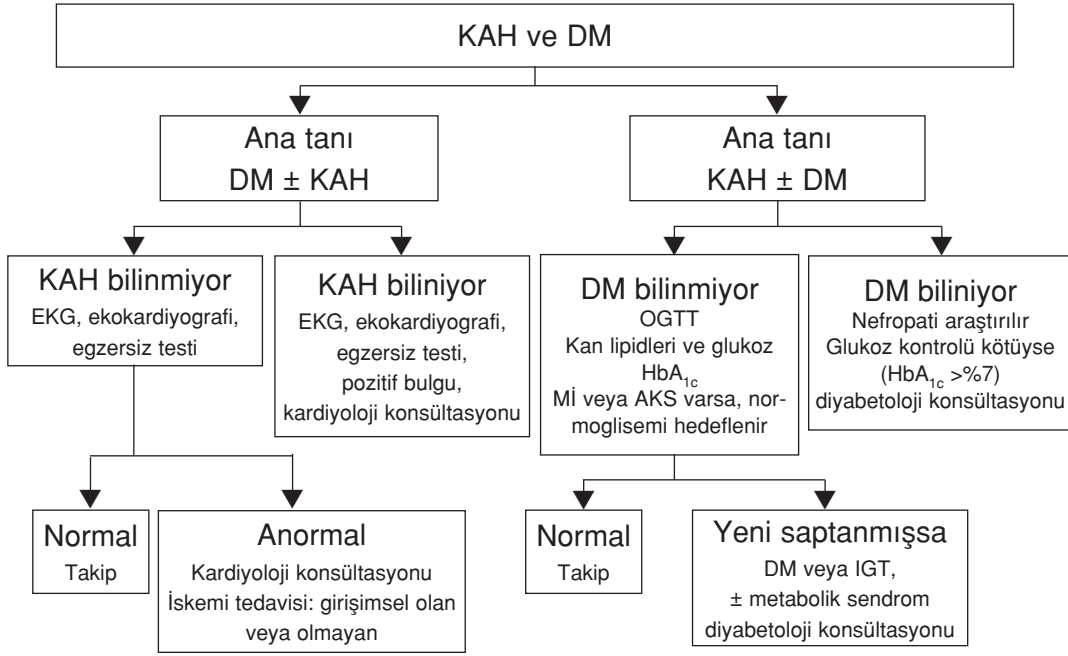
Başkanlar için bu alandaki en ünlü uzmanlarla birlikte çalışmak ve bu kılavuzu kardiyologlar ile diyabetologlara sunabilmiş olmak bir ayrıcalıktır. Bilgilerini cömertçe paylaşan görev grubu üyelerine ve katkıda bulunan hakemlere ayrı ayrı teşekkür etmek isteriz. Diyabetik böbrek hastalığı ve mikroalbüminüri bölümlerine ait tavsiyeleri için Profesör Carl Erik Mogensen'e özellikle teşekkürlerimizi bildiririz. Bu kılavuzun hazırlanmasını mümkün kılan ESC ve EASD'ye de teşekkür ederiz. Son olarak, Kalp Evi'ndeki kılavuz ekibine, özellikle Veronica Dean'a, büyük yararı olan destekleri için şükran duygularımızı ifade ederiz.

Stockholm ve Münih, Eylül 2006

Profesör Lars Rydén, ESC'nin eski Başkanı

Profesör Eberhard Standl, Başkan Yardımcısı, EASD

[†]ESC Kılavuzlarının Hazırlanmasına Yönelik Tavsiyeler (Recommendations for ESC Guidelines Production) için www.escardio.org'a bakınız.



Şekil 1 Koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus bulunan hastalar için araştırmaya yönelik algoritma.

Diyabet ve prediyabetik glukoz anormalliklerinin tanımı, sınıflandırması ve taraması

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Diyabet ve diyabet öncüsü durumların tanımı ve tanısal sınıflandırması, daha sonraki kardiyovasküler komplikasyonlara ilişkin risk düzeyine dayandırılmalıdır	I	B
Hiperглиsemimin erken evreleri ve asemptomatik tip 2 diyabete tanı koymanın en iyi yolu, hem açlık hem de iki saatlik yükleme sonrası glukoz değerlerini veren oral glukoz tolerans testidir (OGTT)	I	B
Potansiyel tip 2 diyabet için birincil tarama, en etkili bir şekilde, girişimsel olmayan bir risk puanı kullanmanın yanı sıra, yüksek puanlıların tanısal OGTT yaptırmasıyla gerçekleştirilebilir	I	A

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

DM; insülinin salgılanmasındaki ve etkisindeki defektlerden ya da ikisinin kombinasyonundan kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğuyla birlikte kronik hiperглиsemi ile kendini gösteren, birden çok sayıda etiyojijye sahip, metabolik bir hastalıktır.¹ Tip 1 diyabet, endojen pankreatik insülin üretiminin esas olarak hiç olmamasına bağlıdır ama tip 2 diyabette kan glukozunda yükselme; genetik yatkınlık, sağlıksız beslenme, fiziksel etkinlik azlığı ve vücut ağırlığının merkezi dağılımlı olarak artışının karmaşık fizyopatolojik süreçlerle sonlanmasından kaynaklanır. DM, mikrovasküler hastalığa bağlı özgül uzun süreli organ hasarı gelişmesiyle ilişkilidir (diyabet komplikasyonları). Diyabetli hastalar kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalıkları açısından da özellikle yüksek risk altındadırlar.

Diyabet tanımı ve sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ; WHO)^{4,5} ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA)^{6,7} tarafından hazırlanmış olan glukometabolik bozukluklar için ölçütler, ana hatlarıyla *Tablo 1*'de belirtilmiştir.

Diyabetin sınıflandırılması (*Tablo 2*), etiyojijik tipler ve hiperглиsemimin değişik klinik evrelerini içerir.⁸ Dört ana etiyojijik kategori, DSÖ belgesinde ayrıntılarıyla yer aldığı gibi, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diğer özgül diyabet tipleri ve gestasyonel diyabet olarak belirlenmiştir.⁴

Tip 1 diyabet. Tipik olarak genç kişilerde görünmekle birlikte, herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilen, pankreatik beta hücrelerinde yıkıma yol açan lezyonların meydana getirdiği insülin yetersizliği vardır.⁹ Pankreatik beta hücrelerine karşı, glutamik asit dekarboksilaz antikorları gibi antikorlar bulunan kişilerde akut başlangıçlı ya da yavaş ilerleme gösteren insüline bağımlı diyabet tiplerinden herhangi birisinin gelişme olasılığı yüksektir.^{10,11}

Tip 2 diyabet. Hem insülin salgılanmasında hem de insüline duyarlılıkta azalmanın bir kombinasyonu neden olur. Tip 2 diyabetin erken evrelerinde aşırı yemek sonrası hiperглиsemie yol açan insülin direnci bulunur. Bunu, kan glukoz konsantrasyonlarında yükselmeye karşı birinci evre insülin yanıtında bozulma izler.¹² Diyabetli erişkinlerin %90'dan çoğunu oluşturan tip 2 diyabet, tipik olarak orta yaşlardan sonra gelişir. Hastalar genellikle obez ve fiziksel açıdan inaktiftir.

Gestasyonel diyabet. Gebelik sırasında ortaya çıkan ve doğumdan sonra kaybolan herhangi bir glukoz bozukluğudur. Gestasyonel diyabet bulunan kadınların yaklaşık %70'inde zaman içinde diyabet gelişir.¹³

DSÖ⁴ ve ADA⁷ tarafından yayımlanan ve günümüzde geçerli olan klinik sınıflandırma, DSÖ tarafından gözden geçirilmektedir. Kısa bir süre sonra güncelleştirilmiş ölçütler yayımlanacaktır. DSÖ'nün glukometabolik sınıflandırmaya ilişkin tavsiyeleri, hem açlık hem de yüklemeye iki saat sonraki glukoz konsantrasyonlarına dayanmaktadır ve aşikâr hiperглиsemi yoksa, 75 gramlık standart bir OGTT yapılmasını tavsiye

Tablo 1 DSÖ (1999) ve ADA (1997 ve 2003) tarafından yapılan glukometabolik sınıflandırma için kullanılan ölçütler (değerler venöz plazma glukozu olarak ifade edilmiştir)

Glukometabolik kategori	Kaynak	Sınıflandırma ölçütü [mmol/L (mg/dL)]
Normal glukoz düzenlenmesi (NGR)	DSÖ	FPG <6.1 (110) + 2 saat PG <7.8 (140)
	ADA (1997) ADA (2003)	FPG <6.1 (110) FPG <5.6 (100)
Bozulmuş açlık glukozu (IFG)	DSÖ	FPG ≥6.1 (110) ve <7.0 (126) + 2 saat PG <7.8 (140)
	ADA (1997)	FPG ≥6.1 (110) ve <7.0 (126)
	ADA (2003)	FPG ≥5.6 (100) ve <7.0 (126)
Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)	DSÖ	FPG <7.0 (126) + 2 saat PG ≥7.8 ve <11.1 (200)
Bozulmuş glukoz homeostazisi (IGH)	DSÖ	IFG ya da IGT
Diabetes mellitus (DM)	DSÖ	FPG ≥7.0 (126) ya da 2 saat PG ≥11.1 (200)
	ADA (1997)	FPG ≥7.0 (126)
	ADA (2003)	FPG ≥7.0 (126)

FPG=açlık plazma glukozu; 2 saat PG=yüklemeden 2 saat sonra plazma glukozu (1 mmol/L=18 mg/dL).
IGT tanısı yalnızca OGTT ile konulabilir. OGTT sabah saatlerinde, 8-14 saatlik açlıktan sonra yapılır; 250-300 mL su içinde çözdürülmüş 75 mg glukoz alımından önce ve 120 dakika sonra birer kan örneği alınır (zamanlamaya içmenin başlangıcından başlanır).

etmektedir.⁴ Açlık ve yemekten iki saat sonraki glukoz düzeylerindeki diyabet sınır değerleri, öncelikle, hipergliseminin özgül bir komplikasyonu olan, diyabetik retinopati prevalansının artmaya başladığı değerler tarafından belirlenmektedir. Tip 2 diyabetliler ve IGT olan hastalarda makrovasküler komplikasyonlar önemli ölüm nedenleri olmakla birlikte, makrovasküler hastalık sınıflandırmada dikkate alınmamıştır. Ulusal Diyabet Veri Grubu² ve DSÖ³ normal glukoz toleransı ile diyabet arasındaki bir ara kategori olarak, IGT terimini benimsemiştir. ADA⁶ ve DSÖ Konsültasyonu,⁴ diyabet için tanı ölçütlerinde bazı değişiklikler yapılmasını teklif etmiş ve bozulmuş açlık glukozu/glisemi olarak adlandırılan yeni bir kategori (IFG) geliştirmiştir. ADA kısa bir süre önce IFG için alt sınırı 6.1 mmol/L'den 5.6 mmol/L'ye indirmişse de,⁷ bu uygulama eleştirilmiş ve DSÖ uzmanlar grubu tarafından henüz benimsenmemiştir. Tersine bu uzmanlar, 1999'daki DSÖ Konsültasyon raporunda gösterilmiş olan önceki sınır değerlerini korumayı tavsiye etmişlerdir. Söz konusu ölçütler, 2005 yılında yeni bir DSÖ uzmanlar grubu tarafından gözden geçirilmiştir.

Glukoz ölçümlerini standart hale getirebilmek için, birincil örnek olarak plazma kullanılması tavsiye edilmiştir. Birçok aygıtta tam kan ya da venöz ya da kapiler kan kullanılmaktadır. Bunlar için, *Tablo 3*'te anahatları belirtilen sınır değerler saptanmıştır.¹⁵

FGP'ye dayanan glukometabolik kategorizasyon, yüklenme sonrası iki saatlik glukozu dayandıran farklı olabilir. Normal FGP için, hepatik glukoz çıkışını kontrol etmeyi sağlayan uygun hepatik insülin duyarlılığı ve yeterli bazal insülin salgısını devam ettirme özelliği gerekir. OGTT sırasında, glukoz yükünün emilmesine karşı normal yanıt, hem hepatik glukoz çıkışını baskılamak hem de hepatik ve iskelet kasının glukoz

Tablo 2 Glisemik bozuklukların etiyolojik sınıflandırması^a

Tip 1 (beta hücre tahribatı, genellikle mutlak insülin yetersizliğine yol açar)
Otoimmün
İdiyopatik
Tip 2 (baskın olarak insülin direnciyle görece insülin yetersizliğinden; baskın olarak sekresyon defektiyle, insülin direnci olabilir ya da olmayabilir)
Diğer özgül tipler
Beta hücresi işlevlerinde genetik defektler
İnsülin etkisinde genetik defektler
Ekzokrin pankreas hastalıkları
Endokrinopatiler
İlacı veya kimyasal maddelere (örn. kortizol, antidepresanlar, BB'ler, tiazidler vb.) bağlı
Enfeksiyonlar
İmmünolojik diyabetin nadir görülen şekilleri
Bazen diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar (örn. Down sendromu, Friedreich ataksisi, Klinefelter sendromu, Wolfram sendromu)
Gestasyonel diyabet ^b

^aYeni alt tipler bulunduğunda, kendi özgül kategorileri içinde yeniden sınıflandırılacakları düşünülmektedir.

^bGestasyonel bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve gestasyonel diyabet eski kategorilerini kapsar.

Tablo 3 Plazma ve diğer glukoz değerleri için dönüştürme faktörleri

Plazma glukozu (mmol/L)=0.558 + 1.119 × tam kan glukozu (mmol/L)
Plazma glukozu (mmol/L)=0.102 + 1.066 × kapiler kan glukozu (mmol/L)
Plazma glukozu (mmol/L)= -0.137 + 1.047 × serum glukozu (mmol/L)

alımını artırmaktır. Yüklemeden sonra glukoz düzeyinin normal sınırlarda tutulması için, β hücresi salgılama yanıtı, miktarı ve zamanlama dinamikleri yerinde, hepatik ile müküler insülin duyarlılığı da yeterli olmalıdır.^{1,16,17}

Glikozillenmiş hemoglobin

Glukoz düşürücü tedavinin etkililiğini gösteren ve yararlı bir ölçü olan glikozillenmiş hemoglobin (HbA_{1c}), eritrositlerin yaşam çevrimine uygun bir sürede, yani son 6-8 haftada sirkadiyen kan glukozunun tam bir özeti.¹⁸ HbA_{1c} hiçbir zaman diyabet için tanı testi olarak tavsiye edilmemiştir. HbA_{1c} alt sınırlarında duyarlıdır. Normal bir HbA_{1c}, diyabet ve IGT varlığını dışlayamaz.

Glukometabolik bozuklukların göstergeleri

Diyabet tanısındaki bir güçlük; IFG, IGT ya da diyabet bulguları, glukoz metabolizması normal olanlardan ayırmayı sağlayacak, tanımlanmış bir biyolojik göstergesi bulunmamasıdır. Diyabetik retinopatinin kullanılması tartışılmıştır; ama ancak birkaç yıl hiperglisemiye maruz kaldıktan sonra belirgin hale gelmek gibi bir sınırlılığı vardır.^{1,5-10} Total mortalite ve KVH, önemli boyutta risk taşıyan diyabet kategorilerinin tanımlanması amacıyla henüz kullanılmamıştır. Yine de, diyabetli hastaların büyük bir çoğunluğu KVH sonucunda ölmek-

tedir ve asemptomatik glukometabolik bozukluklar, mortaliteyi, miyokard infarktüsünü (MI) ve inme riskini iki katın üzerinde artırmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların çoğunluğunda KVH geliştiğinden, bu hastalık retinopatiye göre daha ağır ve masraflı bir komplikasyondur. Glukoz için sınır noktaları düşünlürken, KVH dikkate alınmalıdır.

FPG ile yüklemenden iki saat sonraki glukozun karşılaştırılması

DECODE çalışması, FPG düzeyi yüksek olan hastalarda herhangi bir mortalite riskinin, yüklemenden iki saat sonraki glukoz düzeyinin yüksekliğiyle bağlantılı olduğunu göstermiştir.^{15,19,20} Dolayısıyla, yüklemenden iki saat sonra ≥ 11.1 mmol/L şeklindeki glukoz düzeyine dayanan güncel diyabet sınır noktası fazla yüksek olabilir. FPG ≥ 7.0 mmol/L ile yüklemenden iki saat sonra ≥ 11.1 mmol/L glukoz düzeylerinin bazen aynı kişileri belirlemekle birlikte, çoğunlukla örtüşmeyebileceği belirtilmiştir. DECODE çalışmasında,²¹ diyabetli hastaların bu iki ölçütten birine ya da kombinasyonuna göre kaydedilmesinde, yalnızca %28'inde iki ölçüt birden karşılanırken, %40'ında açlık ve %31'inde yüklemenden iki saat sonraki glukoz düzeyleri tek başlarına karşılanmıştır. Yüklemenden iki saat sonraki glukoz düzeyi ölçütüne uyanlardan, %52'si açlık ölçütüne uymazken, açlık ölçütüne uyanların %59'u yüklemenden iki saat sonraki glukoz ölçütüne uymamıştır.

Tanı konulmamış diyabetin taramalarla araştırılması

Son tahminler, dünya üzerinde 195 milyon kişide diyabet bulunduğunu düşündürmektedir. Bu sayı, 2030 yılında 330 milyona, hatta belki 500 milyona kadar çıkabilecektir.^{23,24} Tip 2 diyabet bulunan hastalar yıllarca asemptomatik olarak kaldığından, bu hastaların %50'ye varan bir bölümüne hiç tanı konulmamaktadır.^{21,22,34} Dolayısıyla, tip 2 diyabetli hastaların saptanması hem halk sağlığı hem de günlük klinik pratik için önemlidir. Asemptomatik diyabet bulunan hastalarda prognozun erken tanı ve tedaviyle olumlu yönde değişeceğine ilişkin kesin kanıt bulunmadığından, bu tür hastaları saptamaya yönelik kitlesel taramalar tavsiye edilmemektedir.^{25,26} Dolaylı kanıtlar, taramaların kardiyovasküler komplikasyonları önleme olasılıklarını iyileştirerek yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, IGT bulunan hastalar, diyabete ilerleyiş

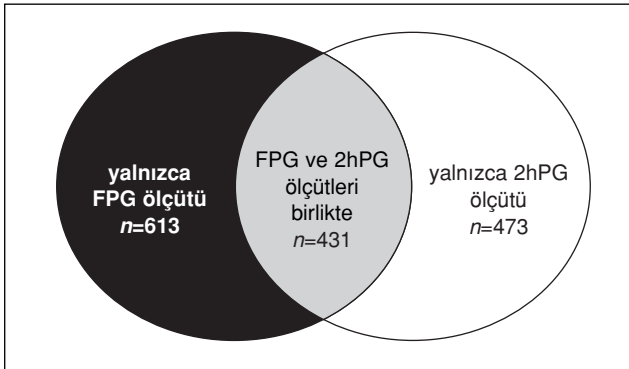
azaltacak ya da geciktirecek yaşam tarzı ve farmakolojik girişimlerden yarar görebilecektir.²⁷

Diyabet için yüksek risk taşıyan hastaların saptanması

Tipik durum, diyabet gelişmesi bakımından risk altında bulunan kişilerin ve asemptomatik diyabetlilerin, yüksek risk altında olduklarının farkında olmamasıdır. Tanı konulmamış tip 2 diyabeti saptamaya çok büyük ilgi gösterilmekle birlikte, kısa süre öncesine kadar, tip 2 diyabetle aynı risk faktörlerini paylaşan, daha düşük derecede glukometabolik anormallikleri olan hastalara dikkat edilmemiştir. Erken tanı için üç genel yaklaşım bulunmaktadır: (i) tanı konulmamış diyabeti de ortaya çıkaran, mevcut bozulmuş glukoz homeostazisini (IGH) kesinlikle saptamak için kan glukozunun ölçülmesi; (ii) günlük glisemik durumu belirsiz bırakan, gelecekte ortaya çıkacak diyabet olasılığını belirlemek için demografik ve klinik özellikleri ve önceki laboratuvar testi sonuçlarını kullanmak; (iii) yine güncel glisemik durumu belirsiz bırakan bir strateji olan, tip 2 diyabet için bir dizi etiyolojik faktörün varlığına ve boyutlarına ilişkin ankete dayalı bilgiler toplanması. Son iki strateji, glisemik testlerin daha hedefe dönük şekilde yapıldığı, birincil ve maliyet-etkin tarama gereci olabilecek yaklaşımlardır. İkinci seçenek, önceden KVH bulunanlar ve gestasyonel diyabet geçiren kadınların başta geldiği, belirli gruplar için özellikle uygunken, üçüncü seçenek toplum geneli için daha elverişlidir (Şekil 3). Üç yaklaşımda da taramanın ilk adımı tanı koydurucu olmadığından, IGH'nın doğru şekilde tanımlanabilmesi için, ikinci adım olarak glukoz düzeyinin ölçülmesi gerekir.

Stratejilerin duyarlılık ve özgüllüğü tam olarak aynı değildir. İkinci ve üçüncü yaklaşımlar yanlış sınıflandırma açısından daha az duyarlı olan, yükselmiş risk faktörleriyle ilgili olduğu ve doğaları gereği zaten yaşam tarzına ilişkin tavsiyelere yol açacağından, yanlış tanı sadece birinci yaklaşımda sorun oluşturabilir.²⁵ Daha fazla glisemik testin kullanılması, glisemi konusunda daha kesin bilgiler sağlar, daha az sayıda test ise daha fazla belirsizlikle sonuçlanır. Bir stratejide herhangi bir evrede OGTT yer almıyorsa, bireysel glukoz toleransı belirlenemez. Açlık glukozu ve HbA_{1c}, yemeklerden ya da glukoz yüklemesinden sonraki glukoz düzeyi yükselmesiyle ilgili bilgi veremeyecektir.

Üç değişik senaryo arasında ayırım yapılması gerekir: (i) toplum geneli; (ii) obez, hipertansif olanlar ya da ailede diyabet öyküsü bulunanlar da dahil olmak üzere, metabolik anormallikleri olduğu varsayılanlar ve (iii) mevcut KVH bulunan hastalar. Mevcut KVH'lı hastalarda glukometabolik anormallikler bulunduğu, çoğu vakada yüksek olan, yüklemenden iki saat sonraki değerler; açlık glukozu ise çoğunlukla normaldir.³⁰ Dolayısıyla, söz konusu hastalarda sadece açlık glukozunun ölçülmesinden kaçınılmalıdır. KVH bulunan hastalar bu nedenle yüksek risk altında kabul edildiğinden, ayrıca diyabetik risk değerlendirmesi yapılmasına gerek bulunmamakla birlikte, OGTT yapılmalıdır. Toplum genelinde doğru strateji, birincil tarama gereci olarak risk değerlendirmesine başlanması ve sonra bunun, yüksek riskli olduğu kabul edilen hastalarda yapılan glukoz testleriyle birleştirilmesidir.³¹ Bu yöntemle, tip 2 diyabette 10 yıllık risk %85 doğruluk derecesiyle tahmin edilebildiği gibi, asemptomatik diyabet ve anormal glukoz toleransı da saptanabilmektedir.^{32,33}



Şekil 2 Açlık ve yüklem sonrası glukoz düzeyleri, asemptomatik diyabet bulunan farklı kişileri belirler. FPG, açlık plazma glukozu; 2hPG, yüklemenden 2 saat sonra plazma glukozu (DECODE Çalışma Grubu'ndan²¹ uyarlanmıştır).

Finnish Diabetes Association

Tip 2 diyabet risk değerlendirme formu

Doğru alternatifini yuvarlak içine alın ve puanlarınızı toplayın.

1. Yaş
0 p. 45 altı
2 p. 45-54 arası
3 p. 55-64 arası
4 p. 64 üzeri

2. Vücut kitle indeksi (Formun arkasına bakınız)
0 p. 25 kg/m²'nin altı
1 p. 25-30 kg/m²
3 p. 30 kg/m² üzeri

3. Kaburgaların altından ölçülen bel çevresi (genellikle kalça hizasındadır)
ERKEK
0 p. 94 cm altı
3 p. 94-102 cm
4 p. 102 cm üzeri
KADIN
80 cm altı
80-88 cm
88 cm üzeri

4. Genellikle işte ve/veya boş zamanlarınızda günde en az 30 dakika fiziksel etkinlik yapar mısınız?
0 p. Evet
2 p. Hayır

5. Ne sıklıkta sebze, meyve yersiniz?
0 p. Her gün
1 p. Her gün değil

6. Hiç düzenli olarak tansiyon ilacı kullandınız mı?
0 p. Hayır
2 p. Evet

7. Hiç kan glukoz düzeyiniz yüksek bulundu mu? (örn. rutin bir muayenede, hastalık sırasında, hamilelikte)
0 p. Hayır
5 p. Evet

8. Aile üyeleriniz arasında (tip 1 veya tip 2) diyabet tanısı konulmuş olanlar var mı?
0 p. Hayır
3 p. Evet; dede, nine, hala, amca veya yeğenler (kendi anababası, kardeşi veya çocuğu değil)
5 p. Evet; anababa, kardeş veya kendi çocuğu

Toplam risk puanı
 On yılda tip 2 diyabet gelişme riski

<7 Düşük: 100 kişiden 1'inde hastalık gelişeceği hesaplanmıştır
7-11 Hafifçe artmış: 25 kişiden 1'inde hastalık gelişeceği hesaplanmıştır
12-14 Orta: 6 kişiden 1'inde hastalık gelişeceği hesaplanmıştır
15-20 Yüksek: 3 kişiden 1'inde hastalık gelişeceği hesaplanmıştır
>20 Çok yüksek: 2 kişiden 1'inde hastalık gelişeceği hesaplanmıştır



Test. Prof. Jaakko Tuomilehto, Department of Public Health, University of Helsinki and Jaana Lindström, MFS, National public Health Institute tarafından tasarlanmıştır

Şekil 3 Erişkinlerde 10 yıllık tip 2 diyabet riskini değerlendirmek için Finlandiya Diyabet Risk Puanı (FINDRISC) (Lindstrom ve Tuomilehto'dan uyarlanmıştır³¹) (www.diabetes.fi/english'ten elde edilebilir).

Diyabet, IGH ve kardiyovasküler risk epidemiyolojisi

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Hiperglisemi ile KVH arasındaki ilişki, kesintisiz bir süreç olarak görülmelidir. HbA _{1c} 'de her %1'lik artış için, KVH riskinde tanımlanmış belli bir artış olmaktadır	I	A
Aşıkâr diyabet bulunan hastalarda KVH riski diyabet bulunmayanlara göre, erkeklerde iki-üç kat, kadınlarda üç-beş kat daha yüksektir	I	A
Yemek (yükleme) sonrası glukoz düzeyi, açlık glukozuna göre gelecekteki KVH riskine ilişkin daha fazla bilgi sağlar ve yemek (yükleme) sonrasında yükselmiş glukoz, açlık glukoz düzeyi normal olan kişilerde de kardiyovasküler riskte artışı gösteren tahmin etmenidir	I	A
Glukometabolik bozukluklar, kadınların kardiyovasküler morbidite ve mortalitesi için özellikle yüksek riske neden olur ve bu açıdan kadınlara özel dikkat gösterilmelidir	Ila	B

^aTavsiye sınıfı.
^bKant düzeyi.

Hastalık kategorilerinin prevalansı ve yaş

Plazma glukozu, yaş ve cinsiyet

Avrupalılarda yaş ilerledikçe, özellikle 50 yaşından sonra, iki saatlik ortalama plazma glukoz konsantrasyonu yükselmekte-

dir. Kadınlarda, özellikle de 70 yaşından sonra, büyük olasılıkla erkeklerin sağkalım açısından sahip oldukları dezavantaja bağlı olarak, iki saatlik plazma glukoz konsantrasyonu erkeklerdekinden önemli ölçüde daha yüksektir. Ortalama açlık plazma glukoz (FPG) konsantrasyonu yaşla birlikte sadece hafif derecede yükselir. Erkeklerde 30-69 yaş döneminde, kadınlardakinden daha yüksektir; ama kadınlarda 70 yaşından sonra daha yüksek bulunmaktadır.

Diyabet ve IGH prevalansı

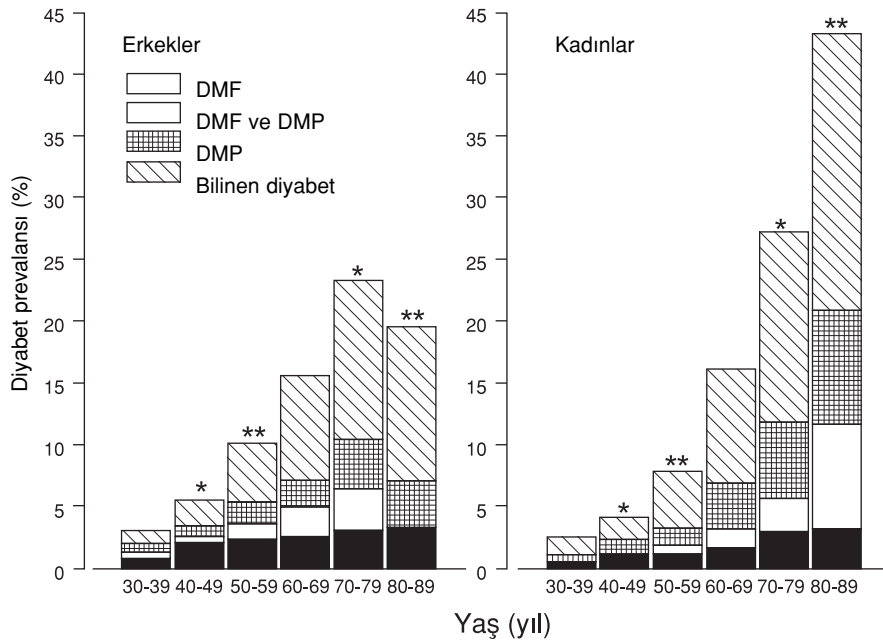
Yaşa özgü diyabet prevalansı hem erkek hem de kadınlarda, yetmişli-seksenli yaşlara kadar artmaya devam eder (Şekil 4).¹⁴ Altmış yaşın altındakilerde prevalans %10'dan az, 60-69 yaş arasında %10-20 arasında. En ileri yaş gruplarında yer alanların %15-20'sinde önceden bilinen diyabet bulunur ve buna yakın orandaki bölümünde, taramayla saptanan asemptomatik diyabet vardır. Bu, Avrupalılarda yaşam boyu diyabet riskinin %30-40 olduğunu düşündürmektedir.

IGT prevalansının yaşın ilerlemesiyle birlikte doğrusal bir şekilde artmasına karşılık, bozulmuş açlık glukozu prevalansı değişmez. Orta yaşlılarda IGH prevalansı yaklaşık %15 iken, yaşlı Avrupalıların %35-40'ında IGH vardır. İzole yüklemeye sonrası hiperglisemi şeklinde tanımlanan IGT ve diyabet prevalansı, kadınlarda erkeklerden daha yüksek olmakla birlikte, izole açık hiperglisemisi ile tanı konulan IFG ve diyabet prevalansı erkeklerde kadınlardakinden daha yüksektir.¹⁴

Diyabet ve koroner arter hastalığı

Avrupalı diyabetik erişkinlerin en sık ölüm nedeni, koroner arter hastalığıdır (KAH). Birkaç çalışma, diyabet bulunmayanlardan iki-üç kat daha yüksek risk olduğunu göstermiştir.³⁹ Tip 1⁴⁰ ya da 2 diyabet bulunan hastalarda ve ayrıca değişik topluluklarda KAH prevalansı açısından büyük farklılıklar vardır. On altı Avrupa ülkesinden 3250 tip 1 diyabetli hastanın incelendiği EURODIAB IDDM Komplikasyon Çalışması'nda, KVH prevalansı erkeklerde %9, kadınlarda %10'du;⁴³ yani yaşla birlikte artmıştı: 15-29 yaş grubunda %6'dan, 45-59 yaş grubunda ve diyabetin sürmesiyle %25'e yükselmişti. Tip 1 diyabetli hastalarda KAH riski, diyabetik nefropati ortaya çıkmasıyla çarpıcı bir artış gösterir. Çocukluk çağında tip 1 diyabet başlayan ve nefropati bulunan hastaların %29'a varan bölümünde, yirmi yıl diyabetten sonra KAH ortaya çıkarken, nefropati bulunmayan benzer hastalarda bu oran yalnızca %2-3'tür.⁴⁴

Birkaç çalışmada, tip 2 diyabet varlığı ya da önceden KAH varlığıyla ilişkili KAH riskinin boyutları karşılaştırılmıştır. Yaşları 25-74 arasında değişen, ortalama 17 yıl izlenen ve bu dönemde 9201'i ölen 51 735 Finlandiyalı erkek ve kadında, diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapılarak,⁴⁹ koroner mortalite için birleşik risk oranları (RO'ları), yalnızca diyabet, yalnızca MI ve her iki hastalığın birlikte bulunduğu erkeklerde, bu hastalıkların bulunmadığı erkeklerle göre sırasıyla 2.1, 4.0 ve 6.4 olmuştur. Kadınlardaki aynı risk oranları ise 4.9, 2.5 ve 9.4'tür. Total mortalite için risk oranları erkeklerde sırasıyla 1.8, 2.3 ve 3.7; kadınlarda ise 3.2, 1.7 ve 4.4'tür. Diyabetik erkekler ve kadınlarda mortalite sıklıkları birbirine yakın, erkeklerde koroner mortalite ise belirgin derecede daha yüksektir. Sonuç olarak, diyabet ve MI öyküsü, KVH ve bütün nedenlere bağlı mortaliteyi belirgin derecede yükseltmektedir. Diyabetin görece etkisi kadınlarda daha fazlayken, MI öyküsünün görece etkisi erkeklerde daha fazladır. Diyabetlilerde artmış KAH riski, aralarında hipertansiy-



Şekil 4 DECODE çalışmasında yer alan topluma dayalı 13 Avrupa kohortunda yaş ve cinsiyete özgü diyabet prevalansı.¹⁴ DMF, FPG ≥ 7.0 mmol/L ve 2 saatlik plazma glukozu < 11.1 mmol/L bulunarak belirlenen diyabet; DMP, 2 saatlik plazma glukozu ≥ 11.1 mmol/L ve FPG < 7.0 mmol/L bulunarak belirlenen diyabet; DMF ve DMP, FPG ≥ 7.0 mmol/L ve 2 saatlik plazma glukozu ≥ 11.1 mmol/L bulunarak tanı konulan diyabet; Bilinen diyabet=daha önce tanısı konulmuş olan diyabet. Erkekler ve kadınlardaki prevalans farkı için sırasıyla, * $P < 0.05$ ve ** $P < 0.001$.

yon, obezite, dislipidemi ve sigaranın yer aldığı risk faktörlerinin varlığıyla ancak kısmen açıklanabilmektedir. Dolayısıyla, diyabetik durum ya da hipergliseminin kendisi ya da sonuçları, artmış KAH ve bağlantılı mortalite riski için çok önemlidir. Diyabet ile MI arasındaki önemli ilişkiyi gösteren başka destekler de Interheart çalışmasından elde edilmiştir.¹⁶⁰ Diyabet, etnik kökenden bağımsız olarak, erkekler ve kadınlarda riski iki katın üzerinde artırmaktadır.

IGH ve KAH

Kardiyovasküler risk ve yemek sonrası hiperglisemisi

DSÖ ve ADA tarafından hazırlanan ölçütler arasında, glukoz homeostazisi sınıflandırması açısından temel uyumsuzluk, diyabet tanısının açlık glukozuyla mı, yoksa yüklemmeden iki saat sonraki glukozla mı konulacağı noktasındadır. Dolayısıyla, bu iki özelliğin mortalite ve KVH riskiyle ilişkisinin bilinmesi klinik açıdan önem taşımaktadır. Japon Funagata Diyabet Çalışması'nda sağkalım analizleri, IFG değil IGT'nin KVH için bir risk faktörü olduğu sonucunu vermiştir.⁶³ Yeni bir Finlandiya çalışmasında ise, başlangıçtaki IGT, yeni ortaya çıkan KVH ve erken bütün nedenler ile kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk tahmin etmeni olarak bulunmuştur ve bu bulguda izleme sırasında klinik diyabet tanısı konulmasının, karıştırıcı etmen olarak rolü söz konusu değildir.²⁹ Diyabet öyküsü bulunmayan yaklaşık 12 000 erkeğin incelendiği Chicago Kalp Çalışması'nda, asemptomatik hiperglisemi [1. saatte glukoz ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)] bulunan erkeklerde, yüklem sonrası glukozu düşük olan erkeklere göre KVH mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁵⁸ Birkaç çalışmada, KVH ile açlık ve yüklemmeden iki saat sonraki plazma glukoz değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Mauritius'ta yapılan zaman içinde uzun soluklu izlem çalışmalarına dayanarak Shaw ve arkadaşları,⁶² izole yüklem sonrası hiperglisemi bulunan kişilerde KVH mortalitesinin diyabetik olmayan kişilerin iki katı kadar olduğunu, izole açlık hiperglisemisiyle [FPG

≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) ve yüklemmeden iki saat sonra plazma glukozu < 11.1 mmol/L (200 mg/dL)] ilişkili mortalitenin önemli ölçüde yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Anormal glukoz toleransı ile KAH riskinde artış arasındaki ilişkiyi gösteren en inandırıcı kanıt, 22 000'in üzerinde deneğin incelendiği, ileriye dönük 10 Avrupa kohort çalışmasından verileri kolektif şekilde inceleyen DECODE çalışması tarafından sağlanmıştır.^{68,69} KAH, KVH ve bütün nedenlere bağlı ölüm sıklıkları, yüklemmeden iki saat sonraki glukoz düzeyine göre tanı konulan diyabetik kişilerde, bu ölçüde uymayanlardakinden yüksek bulunmuştur. Ayrıca IGT bulunan kişilerde mortalite önemli ölçüde daha yüksek bulunurken, açlık glukozu normal kişiler ile bozulmuş olan kişilerin mortalitesi arasında fark saptanmamıştır. Çok değişkenli analizler, yüklemmeden iki saat sonra yüksek plazma glukoz değerinin, diğer majör kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltmeler yapıldıktan sonra, KAH, KVH ve bütün nedenlere bağlı mortalite için tahmin etmeni olduğunu göstermiş, ama tek başına yüksek açlık glukozunun tahmin etmeni olmadığını ortaya çıkarmıştır. Yüklemmeden iki saat sonraki yüksek plazma glukozu, FPG'den bağımsız olarak ölüm için bir tahmin etmeniydi, ama yüksek FPG'li kişilerdeki mortalite artışı, büyük oranda, eşzamanlı olarak yüklemmeden iki saat sonraki glukoz yüksekliğiyle ilişkiliydi. KVH mortalitesinde mutlak sayı olarak en büyük fazlalık, IGT bulunanlarda, özellikle FPG normal olanlarda gözlemlenmiştir. Mortalite ile yüklemmeden iki saat sonraki plazma glukozu arasındaki ilişki doğrusal bulunurken, FPG'de böyle bir ilişki belirlenmemiştir.

Glisemik kontrol ve kardiyovasküler risk

İleriye dönük birkaç çalışmada, yüklemmeden sonraki hipergliseminin KVH morbidite ve mortalitesini artırdığı tartışmasız bir şekilde doğrulanmış olmakla birlikte, yüklemmeden iki saat sonraki yüksek plazma glukozunu düşürmenin bu riski azaltıp azaltmayacağı henüz gösterilmemiştir. Çalışmalar devam etmekle birlikte, şu ana kadar elde edilen veriler azdır. STOP-

NIDDM'nin (İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitusu önleme çalışması) bir ikincil son nokta analizi, akarboz verilen IGT'lilerde, plasebo verilenlere göre KVH olay oranlarında, istatistiksel açıdan önemli ölçüde azalma olduğunu göstermiştir.⁷⁰ Akarboz, özgül şekilde yemeklerden sonraki glukoz yükselmelerini azalttığından, bu çalışma, yemek sonrası glukozu düşürmenin KVH olaylarında da azalmaya yol açabileceğinin ilk kez gösterildiği bir çalışma olabilir. Ancak, olay sayıları çok düşük olduğundan, bu analizin gücünün zayıf olduğu belirtilmelidir.

Şu ana kadar tip 2 diyabetiklerde yapılan en büyük boyutlu çalışma olan, İngiltere İleriye Dönük Diyabet Çalışması'nda (United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS),⁷¹ yoğun tedaviyle kan glukozunu düşürmenin MI riskini azalttığını göstermeye yetecek gücü bulunmamakla birlikte, yoğun tedavi uygulanan hastalarda geleneksel tedavi uygulananlara göre %16 oranında (sınırdan anlamlı) azalma olduğu saptanmıştır. Çalışmada, yüklemmeden sonraki glukoz yükselmeleri ölçülmemiştir ve on yıllık izleme döneminde yoğun ve geleneksel tedavi yapılan gruplardaki HbA_{1c} konsantrasyonu farkı yalnızca %0.9'dur (%7.0'a karşı %7.9). Ayrıca, yoğun tedavide kullanılan ilaçlar –sülfonilüreler, uzun etkili insülin ve metformin– esas olarak FPG'yi etkilemekle birlikte, yemek sonrasındaki glukoz yükselmelerini etkilememektedir. Yeni tanı konulmuş tip 2 diyabetli hastaların kaydedildiği Alman Diyabet Girişim Çalışması, yemekten sonraki (kahvaltıdan bir saat sonra ölçülen kan glukoz düzeyi) hiperglisemiyi kontrol altına almanın, açlık kan glukozunu kontrol altına almaya göre, KVH ve bütün nedenlere bağlı mortalite üzerinde daha büyük bir etkisi olduğunu gösteren tek çalışmadır.⁷² On bir yıllık izlemede, açlık glisemisinin kontrolünde yetersizliğin MI ya da mortalite riskini önemli derecede yükseltmediği ama yemek sonrasındaki glukozun iyi kontrol altına alınamamasının, iyi bir kontrole göre önemli ölçüde daha yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Tip 2 diyabetli hastalarda akarboz kullanılan yedi uzun süreli çalışmanın bir meta-analizi, bu sonucu desteklemektedir. Akarboz kullanan hastalarda MI riski, plasebo kullananlardan önemli ölçüde daha düşüktür.⁷³

Diyabetle ilişkili KAH'ta cinsiyete dayalı farklılıklar

Genel nüfusun orta yaşlarında, erkekler için KAH riski kadınlarınkinden iki-beş kat daha yüksektir.^{74,75} Framingham Çalışması, diyabetli kadınların erkeklerle göre KAH'a karşı ayrıcalıklarını kaybettiği izlenimi edinilen ilk çalışmadır.⁷⁶ Diyabetli kadınlarda diyabetli erkeklerle göre KAH görece riskinin neden daha yüksek olduğu hâlâ açıkça bilinmemektedir. Toplam 447 064 hastanın incelendiği, ileriye dönük 37 kohort çalışmasının bir meta-analizinde, diyabetle ilişkili, cinsiyete dayalı ölümcül KAH riski hesaplanmıştır.⁸¹ KAH mortalitesi, diyabet bulunanlarda, bulunmayanlardan daha yüksektir (%5.4'e karşılık %1.6). Diyabet bulunan ve bulunmayan kişilerde toplam görece risk, diyabetik kadınlarda [3.50 (%95 GA 2.70-4.53)] diyabetik erkeklerdekinden [2.06 (%95 GA 1.81-2.34)] önemli ölçüde daha yüksektir.

Glukoz homeostazisi ve serebrovasküler hastalık

Diyabet ve inme

Serebrovasküler hastalık, hem tip 1 hem de tip 2 diyabet bulunan hastalarda, uzun vadede baskın bir morbidite ve mortalite nedenidir. Framingham araştırmacıları tarafından sunulan ilk gözlemlerden sonra, topluma dayalı birkaç büyük boyutlu çalışma, diyabetik hasta topluluğunda inme sıklığının daha

yüksek olduğunu doğrulamıştır.^{85,88} Finlandiya'da yapılan ve izleme süresi 15 yıl olan ileriye dönük bir çalışmada, diyabet inme için en güçlü tek risk faktörü olarak bulunmuştur (erkeklerde görece risk 3.4, kadınlarda ise 4.9).⁸² DM ayrıca, küçük damarlarda mikroateromlara neden olarak, en sık rastlanan iskemik inme alttıplerinden birisi olan laküner inmeye de yol açabilmektedir. İnme geçiren diyabetik hastalarda ya da inmenin akut evresinde hiperglisemi bulunan hastalarda, bu durumların bulunmadığı hastalara göre mortalite daha yüksek, nörolojik sonlanım daha kötü, sekel de daha ağırdır.^{82,90-101}

Tip 2 diyabetiklere göre tip 1 diyabetiklerdeki inme riski bilgileri çok daha azdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün Çokuluslu, Diyabette Damar Hastalıkları Çalışması, tip 1 diyabetli hastalarda serebrovasküler mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermekle birlikte, ülkeler arasında hatırı sayılır boyutta farklılıklar bulunmaktadır.¹⁰³ Finlandyalı 5000'in üzerinde çocukluk çağına başlayan tip 1 diyabetli hastayı içeren ulusal bir kohortun verileri, 50 yaşına gelindiğinde (yani 20-40 yıl diyabetle yaşandıktan sonra) herhangi bir cinsiyet farkı olmaksızın akut inme riskinin, akut koroner olayıyla aynı olduğunu göstermiştir.⁴⁴ Diyabetik nefropati varlığı, inme açısından en güçlü tahmin etmeni olarak bulunmuş ve riskte on kat artışa neden olduğu saptanmıştır.

IGT ve inme

İnme geçiren hastalarda asemptomatik diyabet ve IGT sıklığına ait bilgiler oldukça azdır. Kısa bir süre önce yapılan, 238 kişinin incelendiği bir Avusturya çalışmasında,¹⁰⁴ hastaların %20'sinde önceden bilinen diyabet, %16'sında yeni tanı konulmuş diyabet, %23'ünde IGT saptanmış ve sadece %0.8'inde IFG bulunmuştur. Buna göre, hastaların en çok %20'sinde glukoz homeostazisi normaldir. Hastaların başka bir %20'sinde hiperglisemik değerler bulunmakla birlikte, OGTT verileri olmadığından kesin sınıflandırma yapılamamıştır. Bir İtalyan çalışmasına akut iskemik inme geçiren ve diyabet öyküsü bulunmayan 106 hasta kaydedilmiş, 81 hastada (%84; %39'unda IGT ve %27'sinde yeni tanı konulan diyabet) hastaneden taburcu edilirken, 62'sinde de (%66) üç ay sonra glukoz metabolizması anormal bulunmuştur.¹⁰⁵

IGT'li hastalarda KVH'dan korunma

Son yıllarda, gelişmiş ülkelerdeki KVH mortalitesi, önemli bir azalma eğilimi göstermiştir; ancak, diyabetli hastalarda bu azalmanın daha az olduğu ya da hiç bulunmadığı ileri sürülmüştür.¹⁰⁶ Daha yeni bir çalışmada ise, diyabetli erişkinlerde yeni ortaya çıkan KVH olay sıklığında %50 oranında azalma bildirilmektedir. Ancak KVH mutlak riski, diyabet bulunmayan kişilere göre iki kat daha yüksektir.¹⁶¹ Avrupa nüfusu için bu konuda kesin bir sonuca varılması için daha fazla veri gerekmektedir.

Kaçınılmaz olarak gerçekleştirilmesi gereken bir görev, yemeklerden sonraki hiperglisemiyi önleme ve kontrol altına almanın, mortalite, KVH ve tip 2 diyabetin öteki geç komplikasyonlarını azaltacağına kanıtlanmasıdır. Ayrıca, hiperglisemi tanısı koymada yararlanılan eşiklerin de yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.²⁰ IGH'ya bağlı erken ölümlerin büyük bölümü, IGT bulunanlarda ortaya çıkmakta,^{15,19} bu durum da yemekten iki saat sonraki plazma glukozu yüksek olan kişilere daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu yönde ilk adım, yüksek riskli gruplarda taramalar yapılarak (diyabet ve diyabet öncesi glukoz anormalliklerinin tanımlanması,

sınıflandırılması ve taramalar başlıklı bölüme bakınız), bu tür kişilerin belirlenmesi olmalıdır. Hipergliseminin sağlık açısından olumsuz sonuçlarını önlemenin en iyi yolu, tip 2 diyabet gelişmesini engellemek olabilir. Hiperglisemi bulunan asemptomatik kişilerde yapılan kontrollü klinik sonlanım çalışmaları sürdürülmektedir ama sonuçlar ancak yıllar sonra belirlenecektir. Bu arada, söz konusu kişiler için klinik tedavi kararları almanın tek yolu, gözleme dayanan epidemiyolojik verilerden ve fizyopatolojik çalışmalardan çıkarımlar yapılmasıdır.

KVH ya da diyabet için yüksek risk taşıyan kişilerin saptanması

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Metabolik sendrom, toplum genelinden daha yüksek KVH riski taşıyan kişileri ortaya çıkarmakla birlikte, majör risk faktörlerine (kan basıncı, sigara, serum kolesterolü) dayalı risk puanı hesaplamasından daha iyi, hatta eşit derecede iyi bir kardiyovasküler risk tahmini sağlamayabilir	II	B
Birkaç kardiyovasküler risk belirleme gereci vardır ve bunlar hem diyabetiklere hem de diyabetik olmayanlara uygulanabilir	I	A
Tip 2 diyabet riski tahminleri, mevcut risk değerlendirme gereçleri kullanılarak yapılan rutin sağlık hizmetlerinin bir parçası olmalıdır	II	A
Diyabet bulunduğu bilinmeyen ama KVH olan hastalar OGTT ile değerlendirilmelidir	I	B
Tip 2 diyabet açısından yüksek risk altındaki kişilere uygun yaşam tarzı tavsiyeleri verilmeli ve gerekiyorsa diyabet gelişme riskini azaltmak ya da geciktirmek için farmakolojik tedavi uygulanmalıdır. Böylece KVH gelişme riski de azalabilir	I	A
Diyabetik hastalara, kardiyovasküler risklerini azaltmak için fiziksel olarak aktif olmaları söylenmelidir	I	A

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

Metabolik sendrom

1988'de Reaven,¹¹⁸ şu anormalliklerin kümelenmesine dayanan bir sendrom tarif etmiştir: insülin uyarısıyla glukoz alımına karşı direnç, hiperinsülinemi, hiperglisemi, çok düşük yoğunluklu lipoprotein trigliseridlerinde artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolünde düşüş ve yüksek kan basıncı. Daha sonra bu sendrom, "metabolik sendrom" olarak adlandırılmaya başlanmıştır.¹²⁰ Kısa bir süre önce ise, aralarında enflamasyon göstergeleri, mikroalbuminüri, hiperürisemi ve fibrinolitik anormallikler ile pıhtılaşma anormalliklerinin yer aldığı birkaç yeni bileşen daha ortaya atılmıştır.¹²¹

Tanımlar

Şu anda, DSÖ tarafından 1988'de¹²² (1999'da gözden geçirilmiştir⁴); Avrupa İnsülin Direnci Araştırma Grubu tarafından (EGIR) 1999'da;^{124,125} Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavisi Uzmanlar Paneli III tarafından 2001'de;^{126,127} Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) tarafından 2003'te^{128,129} ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Görüş Birliği Paneli tarafından bildirilen¹³⁰ olmak üzere,

en az beş metabolik sendrom tanımı bulunmaktadır. DSÖ ve EGIR tanımları esas olarak araştırma amaçlarına yöneliktir, NCEP ve AACE tanımları ise klinik kullanım içindir. 2005 IDF tanımı, dünya çapındaki klinik uygulamaya yöneliktir. Çeşitli tanımları içeren tablolar, bu kılavuzun tam metninin fizyopatoloji bölümünde sunulmuştur (www.escardio.org).

Metabolik sendrom varlığı ile mortalite ve morbidite riski arasındaki ilişki ve özellikle sendromun farklı tanımlarına göre riskin karşılaştırılması üzerine yapılmış çalışmaların sayısı hâlâ çok azdır. Avrupa'da yürütülmüş birkaç çalışma, metabolik sendrom varlığının KVH ve bütün nedenlere bağlı mortaliteyi yükselttiğini göstermekle birlikte,¹³¹⁻¹³⁴ ABD'den yapılan birkaç bildirim istikrarsız kanıtlar sağlamıştır. İkinci Ulusal Sağlık ve Beslenmenin İncelenmesi Tarama Çalışması'na (NHANES II) katılan 30-75 yaşlar arasındaki 2431 Amerikalı erişkinden elde edilen verilere dayanılarak, metabolik sendromun KVH'dan mortalite riskinde orta düzeyde bir artışla ilişkili olmakla birlikte, bütün nedenler, koroner kalp hastalığı ya da inmeden mortaliteyle önemli boyutta bir ilişkisinin olmadığı belirlenmiştir.¹³⁶ San Antonio Kalp Çalışması'nda, diyabetli hastalar çıkarıldıktan sonra, bütün nedenlere bağlı mortalite NCEP tanımı için 1.45'ten (1.07-1.96) 1.06'ya (0.71-1.58), değiştirilmiş DSÖ tanımı içinse 1.23'ten (0.90-1.66) 0.81'e (0.53-1.24) önemli derecede azalmıştır.¹³⁷ Yeni bir çalışma, NCEP metabolik sendromunun, tip 2 diyabet ya da KVH için yerleşik tahmin modellerinden daha zayıf olduğunu ortaya çıkarmıştır.¹³⁸ Lawlor ve arkadaşları,¹³⁹ kısa bir süre önce, sendromun her tanımı için nokta tahminlerinin, tek tek faktörler için olanlara benzer, hatta daha da zayıf olduğunu bularak, KVH mortalitesini tahmin yönünde tek tek faktörlerin bir sendrom şeklinde tanımlanmasının pek fazladan prognostik değere sahip olmadığını ileri sürmüşlerdir. Metabolik sendromun her tanımında birkaç risk faktörü bulunmakla birlikte, bunlar farklı farklı tanımlanmıştır. Dolayısıyla, böyle bir prognostik formülle KVH, sürekli değişkenlere dayanan bir risk modeli kadar doğru tahmin edilemeyecektir.

Risk cetvelleri

İlk risk cetveli olan Framingham risk puanı, 1967'de hazırlanmıştır ve o sırada bilinen majör risk faktörleri olan cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, total kolesterol, sigara alışkanlığı ve diyabetten oluşmaktadır. En yeni Framingham puanına HDL kolesterolü eklenmiş ve sol ventrikül hipertrofisi çıkarılmıştır.¹⁴⁰ Hem Framingham hem de diğer risk puanları, değişik topluluklarda sınanmış¹⁴¹⁻¹⁴⁹ ve karşılaştırma çalışmaları sonucu, mutlak riskin topluluktan topluluğa değişebilmesine karşılık, bu puanlamanın sağladığı orantılı risk derecelerinin topluluklar arasında fark göstermediği ortaya konmuştur. Kardiyovasküler olayların önceden tahmin edilebilmesinde, NCEP metabolik sendrom tanımı ve Framingham kardiyovasküler risk puanı karşılaştırılmıştır. Toplama dayalı San Antonio Çalışması'nın verileri,¹³⁸ Framingham risk puanının KVH için metabolik sendromdan daha iyi bir tahmin etmeni olduğunu göstermiştir. Metabolik sendromun tersine, Framingham puanının özellikle kardiyovasküler olayları tahmin etmek amacıyla geliştirildiği ve risk faktörü olarak sigara alışkanlığının değerlendirilmeye alınması şeklinde bir farklılığı bulunduğu düşünülecek olursa, bu durum şaşırtıcı sayılmamalıdır.

Daha yakın zamanlarda, 200 000'in üzerinde erkek ve kadından elde edilen veriler birleştirilerek,¹⁵⁰ genel KVH risk pro-

fili dikkate alındıktan sonra, ölümcül olaylara dayanan bir Avrupa Kalp Puanı oluşturulmuştur. Bu kohortlarda diyabet, hep aynı tarzda tanımlanmamış olduğundan, risk cetvelinde dikkate alınmamıştır. Ancak diyabet varlığının kişiyi yüksek risk düzeyine çıkardığı belirtilmiştir. Başta büyük boyutlu Avrupa DECODE çalışması olmak üzere, bir dizi kohort çalışmasının sonuçları, açlık ya da yüklemmeden iki saat sonraki plazma glukoz düzeyinin, diyabet tanısı konulmamış olanlarda bile, bütün nedenlere bağlı ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.^{15,19,20,69} DECODE grubu, günümüzün risk fonksiyonu belirlenmesinde IGT ya da IFG'yi de dikkate alan, türünün tek örneği olan bir KVH risk puanı geliştirmiştir.¹⁵⁷

DSÖ Koroner Kalp Hastalığından Korunma Uzmanlar Komitesi'nin bir raporuyla, 1982 yılından beri, kitlesel KAH ortaya çıkışının altında yatan nedenlerin, yani yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin değiştirilmesi için bir toplumsal strateji belirlenmesi üzerinde durulmaktadır. Bu durum, toplumsal düzeyde risk faktörü kalıbında küçük azalmalar sağlanmasının bile, söz konusu insan sayısının yüksekliği nedeniyle, birçok insanın sağlığını etkileyebileceği anlayışıyla uyumludur.¹⁵⁸ Böyle bir yaklaşımla Finlandiya'da başarı sağlanmıştır.¹⁵⁸ Halk sağlığı için, Finlandiya'da uygulanan benzer, tip 2 diyabet gelişeceği tahminini sağlayan ve kolay elde edilen bilgilere dayalı bir KVH risk değerlendirme gereği geliştirilmesi gereklidir.³² Finlandiya Diyabet Risk Puanı'yla (FINDRISC) 10 yılda tip 2 diyabet gelişme riski %85 doğrulukla tahmin edilebilmektedir. Ayrıca başka topluluklarda asemptomatik diyabet ve anormal glukoz toleransı da yüksek düzeyde güvenilirlikle saptanmaktadır.^{32,111} Bunun yanı sıra, FINDRISC, MI ve inme insidansında da tahmin sağlamaktadır.¹⁶³ Basit bir puanlama sistemiyle saptanan, bu tür yüksek riskli kişiler, yalnızca diyabetten korunmak için değil, KVH'dan korunmak için de uygun tedavi amacının hedefi olabilirler.

Diyabet gelişmesinin önlenmesi

Tip 2 diyabet gelişmesinden önce genellikle, aralarında IGT, dislipidemi ve insülin direncinin yer aldığı, çeşitli metabolik bozukluk durumları ortaya çıkmaktadır.¹⁷⁰ Bu tür metabolik anormallikler bulunan hastaların hepsinde diyabete ilerleme olmamakla birlikte, hastalığın gelişme riski önemli ölçüde daha yüksektir. Dikkatle yapılan klinik çalışmalar,¹⁷⁴⁻¹⁷⁸ etkili yaşam tarzı girişim stratejileri ve ilaç tedavilerinin, yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabete ilerlemeyi önleyebileceğini ya da en azından geciktirebileceğini göstermiştir.

Isveç Malmö çalışmasında, fiziksel egzersizi artırma ve kilo verme, IGT'li hastalarda tip 2 diyabeti önlemiş ya da geciktirmiş; beş yıllık izlemede risk kontrol grubundaki riskin yarısına indirmiştir.¹⁷⁴

Da Qing'den Çin çalışmasında, IGT bulunan 577 kişi rastgele yöntemle dört gruptan birine ayrılmıştır: sadece egzersiz, sadece diyet, diyet artı egzersiz ve kontrol grubu.¹⁷⁵ Altı yıllık sürede toplam tip 2 diyabet insidansı, üç girişim grubunda, kontrol grubundakinden önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (egzersiz grubunda %41, diyet grubunda %44, diyet artı egzersiz grubunda %46, kontrol grubunda %68).

Finlandiya Diyabeti Önleme Çalışması'nda, yoğun bir diyet ve egzersiz programıyla vücut ağırlığında sağlanan \geq %5'lik bir azalmanın, kilo fazlalığı bulunan, orta yaşlı, IGT'li erkekler ve kadınlardaki tip 2 diyabet gelişme riskinde %58'lik bir azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur ($P < 0.001$).¹⁷⁶ Diyabete ilerleme riskindeki azalma, doğrudan yaşam tarzındaki değişiklik-

lerin boyutlarıyla ilişkilidir; girişim hedeflerinden en az dördünü elde eden hastalardan hiçbirisinde, izleme sırasındaki bir yılda tip 2 diyabet gelişmemiştir.^{108,179}

Aktif yaşam tarzı değişikliğini ya da metformini plasebo ve standart yaşam tarzı tavsiyelerinin kombinasyonuyla karşılaştıran ABD Diyabeti Önleme Programı, yaşam tarzını değiştirmenin, IGT'li ve kilo fazlalığı bulunan erişkin Amerikalılarda tip 2 diyabet insidansını %58 oranında azalttığını bulmuştur.¹⁰⁹ Programın hedefi, vücut ağırlığında \geq %7 azalma ve haftada en az 150 dakika orta düzeyde fiziksel etkinlik yapılmasını sağlamaktır. Yaşam tarzı, metformin ve kontrol gruplarında birikimli diyabet insidansları sırasıyla, 100 kişi-yılda 4.8, 7.8 ve 11.0 vakadır. Insidanstaki bu azalma, yaşam tarzı grubunda üç yıl tedavi edilen yedi, metformin grubunda ise on dört hastada bir diyabet vakasını önlemiştir.

Bu etkileyici sonuçlar ışığında ADA ve Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları (NIDDK) Enstitüleri, 45 yaşın üzerinde ve VKI ≥ 25 kg/m² olan kişilerde yüksek kan glukozu kanıtları için tarama yapılmasını tavsiye etmiştir. Prediyabetik duruma ait kanıtları bulunanlara, beslenmenin değiştirilmesi ve egzersiz programıyla kilo vermenin önemi üzerine uygun danışmanlık hizmeti verilmelidir.¹⁸⁰ Ayrıca, metabolik sendromlu hastalarda KVH ve mortalite riski normalden yüksek olduğundan,^{131,132,136} obez hastalarda ve obezite ya da hiperglisemi kanıtları olanlarda, yaşam tarzıyla ilgili girişimlerin genel sağlık ve yaşam beklentisi açısından yararlı olma olasılığı kuvvetlidir. IGT'li hastalarda yaşam tarzına ilişkin girişimlerle, bir tip 2 diyabet vakasını önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (NNT) çarpıcı bir biçimde düşüktür (Tablo 4).

Kısa bir süre önce bildirilen Hindistan Diyabetten Korunma Programı'nda (IDPP), yaşam tarzı değişikliği ve metformin diyabet insidansını azaltmada eşit derecede etki göstermekle birlikte, bu iki tedavi olasılığının birlikte yararlanması, sonlanımda fazladan bir iyilik sağlamamıştır.

Ramipril ve rosiglitazon ilaçlarıyla diyabeti azaltmanın değerlendirilmesi (DREAM)^{268,318} çalışması, glukoz toleransı bozulmuş kişilerde, açlık glukozu bozulmuş olanlarda ya da ikisi birden bulunanlarda, ileriye dönük olarak bu iki farmakolojik bileşimin diyabet başlama sıklığını azaltıp azaltmayacağını, faktörel bir tasarımla araştırmıştır. Birincil son noktası, diyabet ya da ölüm ortaya çıkmasıdır. Medyan üç yıla varan izlemeden sonra bu son noktasının insidansı, ramipril ile plasebo arasında önemli oranda farklı bulunmamıştır (%18.1'e %19.5; RO 0.91, %95 GA 0.81-1.03). Rosiglitazon ($n=$ F306; %11.6) son noktasını plaseboya göre ($n=$ 686; %26.0; RO 0.40; 0.35-0.46; $P < 0.0001$) önemli ölçüde azaltmıştır. Yani rosiglitazonun glukoz homeostazisi bozulmuş olan kişilerde diyabet gelişme olasılığı üzerindeki etkisi, bilinen glukoz düşürücü özelliğinden bekleneceği gibidir. Genelde, toplam kardiyovasküler olay sayısı açısından rosiglitazon ile plasebo grupları arasında önemli boyutta fark bulunmamıştır. Ancak rosiglitazon grubunda vücut ağırlığı önemli ölçüde artmış ($P < 0.0001$) ve daha fazla kalp yetersizliği vakası (%0.5'e %0.1; $P < 0.01$) saptanmıştır. DREAM çalışması, kardiyovasküler sonlanımları değerlendirebilecek şekilde planlanmamış olduğu gibi, buna yetecek güce de sahip değildir; bunun için daha uzun izlem süresi gereklidir. Ayrıca rosiglitazonun glukoz üzerindeki glukometabolik etkisinin ancak tedaviye devam edildiği sürece mi varlığını koruduğu, yoksa kalıcı mı olduğunu belirleyebilmek için de daha uzun izleme süresine gerek vardır. Bu nedenle, daha fazla kanıt elde edilene kadar, glukoz homeostazisi bozulmuş olan hastalarda KVH'dan

Tablo 4 IGT'li kişilerde tip 2 diyabeti önlemeyi amaçlayan yaşam tarzı girişimlerinin yapıldığı dört çalışmadaki bulguların özeti

Çalışma	Kohort boyutları	Ortalama VKI/ (kg/m ²)	Süre (yıl)	RRR (%)	ARR (%)	NNT
Malmö ¹⁷⁴	217	26.6	5	63	18	28
DPS ¹⁰⁸	523	31.0	3	58	12	22
DPP ¹⁰⁹	2161 ^a	34.0	3	58	15	21
Da Qing ¹⁷⁵	500	25.8	6	46	27	25

RRR=görece riskte azalma; ARR=mutlak riskte azalma/1000 kişi-yıl; NNT=12 ayda, 1 diyabet vakasını önlemek için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı.

^aPlasebo, diyet ve egzersiz gruplarının birleşik sayısı.

korunmak amacıyla rosiglitazon kullanılması tavsiye edilemez. Hindistan Diyabetten Korunma Programı (IDPP-1), yaşam tarzı değişiklikleri ve metforminin IGT bulunan Asyalı Hintlilerde tip 2 diyabeti önlediğini göstermektedir.³⁷

STOP-NIDDM çalışmasının yeni verileri, ilk kez, IGT'li kişilerde yemek sonrası glukoz düzeylerini düşüren tedaviyle akut kardiyovasküler olayların önlenebileceğini düşündüren sonuçlar vermiştir.⁷⁰ Ayrıca NHANES III'e dayanan veriler, metabolik sendrom bulunan (diyabet ve KAH olmayan) hastalarda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü, HDL kolesterolü ve kan basıncının normal düzeylere kadar kontrolünün, koroner olaylarının erkeklerde %51, kadınlarda da %43'ünün önlenmesiyle sonuçlanacağını göstermiştir; bu risk faktörlerinin optimal düzeylere kadar kontrol altına alınması, olayların sırasıyla %81 ve %82'sinin önlenmesiyle sonuçlanabilecektir.¹⁸³

KVH'nın fiziksel etkinlikle önlenmesi

Diyabetik hastalarda fiziksel etkinlik ile kardiyovasküler mortalite ilişkisini değerlendiren çalışmalar, düzenli fiziksel etkinliğin, hem KVH'da hem de total mortalitede azalmaya ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁸⁶⁻¹⁹¹ Aerobik Merkez Zaman İçinde Uzunlamasına Çalışması'nda, kondüsyon düzeyi düşük olan grupta total mortalite için görece riskin, kondüsyonlu gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁸⁶ Diyabetik hastalarda, mesleki nedenlerle yapılan ya da işe ya yaya ya da bisikletle gidip gelme gibi günlük fiziksel etkinlik tiplerinin de kardiyovasküler mortalitede azalmaya ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır.¹⁹¹ İşlerinde fiziksel açıdan etkin olan kişilerde kardiyovasküler mortalite, işte etkinlik düzeyi düşük olanlardan %40 oranında daha düşüktür. Boş zamanlarda yüksek düzeyde fiziksel etkinlikte bulunmanın, kardiyovasküler mortalitede %33 oranında azalmaya ilişkili olduğu bulunmuş, orta derecede etkinliğin ise en sedanter gruba göre kardiyovasküler mortalitede %17'lik bir düşüşle bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Bir, iki ya da üç tip orta ya da yüksek düzeyde mesleki, işe gidip gelme ve boş zamanda yapılan fiziksel etkinlikler, toplam mortalite ile KVH mortalitesini önemli ölçüde azaltmıştır.¹⁹⁰ Dolayısıyla, fiziksel etkinlik ile ilgili kardiyovasküler risk azalması, tip 2 diyabetli hastalara reçetelenen farmakolojik tedaviyle karşılaştırılabilir düzeydedir. ADA, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (Avrupa Bölgesi), diyabetik hastalarda KVH komplikasyonlarından birincil ve ikincil korunmada fiziksel etkinlik tavsiye etmektedir.^{127,193,194} Fiziksel etkinlik düzeyi, basit anketler ya da

pedometreler kullanılarak değerlendirilebilir. Önemli olan, fiziksel etkinliğin yapıyor olması ve sağlık görevlilerinin diyabetik hastaları fiziksel açıdan etkin olma konusunda teşvikidir.

Kardiyovasküler riski azaltmak için tedavi

Yaşam tarzı ve kapsamlı tedavi

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Yapılandırılmış hasta eğitimleri, metabolik kontrol ile kan basıncı kontrolünde düzelmeye sağlar	I	A
Farmakolojik olmayan yaşam tarzı tedavisi, metabolik kontrolü olumlu yönde değiştirir	I	A
Hastaların kendi kan glukoz düzeylerini izlemesi, glisemik kontrolü olumlu yönde değiştirir.	I	A
Glisemik düzeyin normale yakın değerlerde korunabilmesi (HbA _{1c} ≤%6.5 ^c) mikrovasküler komplikasyonları azaltır; makrovasküler komplikasyonları azaltır	I	A
Tip 1 diyabette yoğun insülin tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltır	I	A
Tedavinin önceden tanımlanmış hedeflerine doğru hızlandırılması, tip 2 diyabette morbidite ve mortaliteyi olumlu yönde etkiler	IIa	B
Glukoz hedeflerine erişemeyen tip 2 diyabetli hastalarda erken dönemde insüline geçilmesi düşünülmelidir	IIb	C
Kilo fazlalığı bulunan tip 2 diyabetli hastalarda ilk sırada kullanılacak ilaç olarak metformin tavsiye edilmektedir	IIa	B

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cDiyabet Kontrolü ve Komplikasyon Çalışması-standartlaştırılmışı.

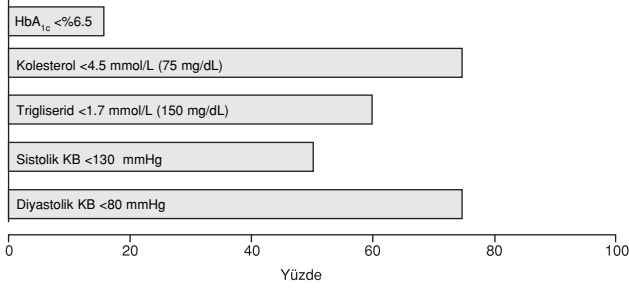
Uzun süreli hiperglisemi, örneğin DM –hem tip 1 hem de tip 2– retina ve böbreklerde özgül mikrovasküler komplikasyonlar ile kalp, beyin ve alt ekstremitelerde yaygın makrovasküler hastalığın yanında, otonom ve periferik sinir sisteminde nöropatiyle kuvvetli bir ilişki göstermektedir.²⁸⁶⁻²⁹⁴ Makrovasküler olaylar, ağır mikrovasküler komplikasyonlardan yaklaşık 10 kat daha sıktır ve glukometabolik bozukluk bulunan hastalarda, aşikâr tip 2 diyabet ortaya çıkmadan önce bile, aşırı derecede yüksek oranlarda makrovasküler olaylara rastlanmaktadır.²⁹⁵⁻²⁹⁷ Hiperglisemi, çoğunlukla metabolik sendrom olarak adlandırılan vasküler risk faktörleri kümelerinden sadece bir tanesidir.^{118,131,135,300} Dolayısıyla, tedavi yöntemlerinin görece karmaşık olması ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kendi şekerini izlemeyi de kapsayan, farmakolojik olmayan tedavi üstüne kurulması kaçınılmazdır, ayrıca yapılandırılmış hasta eğitimini de gerektirir.³⁰¹⁻³⁰⁵ Sigarayı bırakma üzerinde kuvvetle durulması da önemlidir.

UKPDS'de hastalara, rastgele yöntemle tedavi gruplarına ayrılmadan önce, üç ay süreyle farmakolojik olmayan tedavi uygulanmıştır. Vücut ağırlığında yaklaşık 5 kg azalmaya birlikte, HbA_{1c}'de %7'lik mutlak değere yaklaşan, ~%2'lik bir düşüş olmuştur.³⁰³ Buna göre farmakolojik olmayan tedavi, plasebo kontrollü çalışmalarda, ortalama HbA_{1c} düşürücü etkisi %1.0-1.5 dolaylarında olan, herhangi bir lipid düşürücü ilaç tedavisi kadar etkili olduğu izlenimini vermektedir (Tablo 5).

Özgül tavsiyeler arasında, haftada en az beş kez 30 dakikalık fiziksel etkinlik, kalori alımının günde ~1500 kcal ile sınırlandırılması, yağ alımının toplam günlük enerji alımının

Tablo 5 Tip 2 diyabetli hastalarda farmakolojik tedavi seçeneklerinin ortalama etkililikleri^{53,54,331}

İlaç	Başlangıçtaki HbA _{1c} 'de ortalama düşme (%)
Alfa glukozidaz inhibitörleri	0.5-1.0
Biguanidler	1.0-1.5
Glinidler	0.5-1.5
Glitazonlar	1.0-1.5
İnsülin	1.0-2.0
Sülfonilüre türevleri	1.0-1.5

**Şekil 5** Steno 2 çalışmasında, önceden tanımlanmış yoğun tedavi hedeflerine erişebilen hasta yüzdesi (Gaede ve arkadaşlarından uyarlanmıştır³⁰⁹).

%30-35'ile sınırlandırılması (zeytinyağı gibi tekli doymamış yağ asitleri için %10'luk bir payın ayrılması koşuluyla), *trans*-yağlardan kaçınılması, bitkisel lif alımının günde 30 grama yükseltilmesi ve sıvı mono- ve disakkaridlerden kaçınılması yer almaktadır.^{108,109,301,303,307,308}

Diyabetli hastalarda, kapsamlı bir tedavi için, birlikte bulunan hipertansiyon, dislipidemi ve mikroalbüminüri için risk katmanlandırılması zorunludur.^{131,135,275,298-300} Yalnızca hipergliseminin değil, aynı zamanda hipertansiyon ve dislipideminin de uygun şekilde tedavisi için, altta yatan insülin direnci ve viseral adipozitenin bilinmesi temel etmenlerdendir.²⁶⁹⁻³⁰⁰ Steno 2 çalışmasında yapıldığı gibi, bu yaklaşımın uygulanması ve yüksek riskli tip 2 diyabetli hastalara birden çok sayıda risk faktörü için girişim yapılması, genel sonlanım açısından son derecede önemlidir.³⁰⁹ Mikroalbüminüri başlamış olan yüksek riskli hastalarda, asetilsalisilik asit verilmesiyle birlikte, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipideminin hedeflenmesi, sekiz yıllık bir dönemde, NNT'yi 5'e kadar indirerek, majör makrovasküler olaylarda >%50 azalmaya sonuçlanmıştır ($P=0.008$). Bu, birden çok sayıda risk faktörüne karşı girişim yaklaşımı, makrovasküler sonlanımlar açısından dört yıldan kısa bir sürede yüksek düzeyde etkili bulunarak, UKPDS'nin sonuçlarını doğrulamıştır. Yine de, Steno 2'de önceden tanımlanmış hedefleri elde edebilme özelliği eksiksiz olmaktan uzaktır ve çarpıcı bir değişkenlik söz konusudur. Elde edilmesi en güç olan hedef, HbA_{1c}'dir (Şekil 5).

Bu kavram UKPDS'de de kendini göstermiştir^{71,291} ve antihipertansif tedavi gibi, glukozu düşürücü polifarmasi kavramını da güçlendirmektedir. Geniş kapsamlı tedavide en önemli amaç, hedeflere erişebilmektir. Bu bağlamda ve ayrıca, ister makrovasküler ister makrovasküler olsun, belli ölçülerde vasküler hasar belirtisi olan her diyabetli hastada, başta asetilsalisilik asit gelmek üzere, anti-trombositler ilaç tedavisi için düşünülmelidir.^{309,310} Hedef düzeylerle ilgili ayrıntılar, *Tablo 13*'te ana hatlarıyla belirtilmiştir. Hedef HbA_{1c}'ye erişmede başarısızlıktan kaçınılması gerektiği ve glukoz düşürücü tedavide dozların erken yükseltilmesinin zorunlu olduğu vurgulanmalıdır.

Yüksek riskli, birden çok sayıda hastalığı bulunan tip 2 diyabetli kişilerde kapsamlı tedavinin karmaşık gereksinimleri ile günlük yaşamın zorlukları arasındaki açığı kapatabilmek için, hastalara yoğun bir şekilde danışmanlık hizmeti verilmesi zorunludur.^{304,305} Böyle hastalara, sağlıklı yaşam tarzı danışmanlığının yanı sıra, sayıları ona varan sınıftan ilaç verilmesi ender değildir. Eğitim sınıfları ve hastalara sağlıklı yaşam tarzı ile kendi glukozları ile kan basınçlarını izlemeleri için gerekli becerinin kazandırıldığı eğitim programlarından oluşan yapılandırılmış tedavi, başarılı sonucun vazgeçilmez bir önkoşuldur.^{304,305,310-312} Her kontrol muayenesinde, kendi kendine tedavi protokollerinin gözden geçirilmesi, hekimler ile hastaların tedavide ortak bir tutum içinde olmasını sağlar. Sertifikalı diyabet eğiticileri ve hemşireler gibi paramedikal görevliler de, bu kalite sürecinin ayrılmaz bir parçasını oluştururlar. Diyabetli hastalarda başarıyla yürütülecek kapsamlı tedavi, kalite yapılarından bir çerçeve içinde, işlemlerin ve sonlanımların denetlenmesini gerektirir. Hem hasta hem de hekim için sertifikalı kalite yönetimi uygulamaları desteklenmelidir.

Glisemik kontrol

Mikroanjyopati ve nöropatiyle ilişki

Rastgele yöntemli ve kontrollü çalışmalar, sıkı glisemik kontrolle, diyabetik mikroanjyopati ve nöropatinin azalabileceğine ilişkin güçlü kanıtlar sağlamıştır.^{71,286,287,291,309,314} Bu yaklaşım KVH üzerinde de olumlu bir etkide bulunacaktır.^{288-291,295} Nöropati KVH'yı hızlandırır, otonom nöropati de belirtilerini gizleyebilir. Mikroalbüminüri ve retinopati için yıllık taramalar yapılması zorunludur.

Geleneksel tedavi rejimleriyle karşılaştırıldığında, HbA_{1c}'yi normal sınırlara yaklaştırmayı amaçlayan yoğun tedavi seçenekleri, tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda istikrarlı bir şekilde makrovasküler ve nöropatik komplikasyonların sıklık ve boyutlarında azalmaya ilişkili bulunmuştur. Bu durum, yalnızca birincil girişim için değil, ikincil girişim için de geçerlidir.^{71,286,287,314} Diyabet Kontrolü ve Komplikasyon Çalışması (DCCT) ve UKPDS'nin analizleri, HbA_{1c} ve mikroanjyopatik komplikasyonlar arasında, belli bir yarar eşiği olmaksızın, sürekli bir ilişki bulunduğunu göstermiştir.^{287,295} DCCT'de, HbA_{1c}'de %10 azalma, %40-50 daha düşük retinopati ya da retinopati ile ilerleme riskiyle ilişkili bulunmakla birlikte, daha düşük, örneğin <%7.5 HbA_{1c} düzeylerinde, riskteki mutlak azalma hatırı sayılır derecede azdır. UKPDS, HbA_{1c}'de her %1.0'lik düşmeyle ilişkili olarak, makrovasküler komplikasyon riskinde %25'lik düşme ortaya çıkan ve yine <%7.5 HbA_{1c} düzeylerinde görece daha düşük mutlak risk olan doğrusal bir ilişki bildirmiştir. Hem böbrek hem de göz düzeyindeki makrovasküler komplikasyonlar, ACE inhibitörleri ve/veya anjiyotensin-II reseptör blokerleri kullanılarak kan basıncının yeterince kontrol altına alınmasını ve sigaranın bırakılmasını da kapsayan, çok titiz ileri terapötik yaklaşımlar gerektirir.

Makroanjyopatiyle ilişki

Makrovasküler hastalık ile hiperglisemi arasındaki ilişki, bu yöndeki bazı kanıtlara rağmen, mikroanjyopatiyle olan ilişki-den daha az açıktır.^{71,286,288,295,309,310,314} Yakın zamanlı DCCT çalışması sonrasında 11 yılı aşkın takip (EDIC çalışması), rastgele yöntemle belirlenen sıkı bir glisemik kontrolünün (ortalama HbA_{1c} ilk 7-10 yılda %7'ye yakın) kardiyak ve diğer makrovasküler hastalıkların, 52 hastada 98 olaydan, 31 hastada 46 olaya indiğini ve bunun %42'lik bir azalmayı temsil ettiğini

ni göstermiştir.³¹⁶ KVH'dan mortalite riski ve MI ile inme riski %57 oranında azalmıştır. Bu önemli bulgu, tip 1 diyabet bulunan 1441 hastalık orijinal kohortun %93 izleme oranına dayandırılmıştır. Tek anlamlı karıştırıcı etmen, daha az kontrol altında olan grupta mikroalbuminüri ve makroproteinüri sıklığının daha yüksek olmasıdır (kendileri glisemik kontrole bağımlı olan komplikasyonlar). İstatistiksel açıdan, HbA_{1c}'deki her %1'lik düşüşe karşılık %21 oranında azalan KVH'daki düşme arkasındaki en önemli faktör, HbA_{1c}'deki düşmedir. UKPDS'de gösterilmiş olduğu gibi, tip 2 diyabette HbA_{1c}'deki her %1'lik düşüş, MI oranında %14 azalmaya ve diyabet ya da başka nedenlerden ölüm sayısında azalmaya neden olmuştur.^{71,295} Kumamoto çalışmasında, daha düşük HbA_{1c} (%7.0'a karşılık %9.0), on yıllık sürede, kontrol grubundakinin yarısından az kardiyovasküler olay oranıyla sonuçlanmıştır. Ancak mutlak sayılardaki düşüklük nedeniyle bu fark, istatistiksel anlamlılığa erişememiştir.³¹⁵

Diyabette makrovasküler hastalığı değerlendiren, ileriye dönük ve gözleme dayalı çalışmaların neredeyse hepsinde, normal sınırların hafifçe daha üzerinde ve hatta yüksek normal aralıktaki glisemik düzeylerde bile, riskin zaten yükselmiş olduğu gösterilmiştir.^{292,295-297} Özellikle glukoz yüklemesinden iki saat sonraki plazma glukoz düzeylerinin, açlık glukoz düzeylerinden bile daha fazla derecede, kardiyovasküler olaylar bakımından çok güçlü bir tahmin etmeni olduğu izlenimi edinilmiştir.^{15,62,63,178} Yemekten sonraki glukoz konsantrasyonlarının bir alfa glukozidaz inhibitörüyle düşürülmesi, çalışma dönemi boyunca aşikâr tip 2 diyabet gelişmesini, IGT evresinde önlemiştir ve ayrıca kardiyovasküler olaylarda azalma ortaya çıkmıştır. Ancak olay sayısı görece düşüktür ve anlamlı boyutta olmakla birlikte, bu sonuçların çok dikkatli yorumlanması gerekmektedir.^{70,178} Tip 2 diyabet bulunan hastalarla yapılan ve aynı alfa glukozidaz inhibitörü kullanılan, izleme süresi en az bir yıl olan, rastgele yöntemli çalışmaların *post hoc* analizleri, yemekle ilişkili glisemi hedefleri bağlamında bu gözlemleri doğrulamıştır.⁷³ İnsülin direnci de KVH için başka bir güçlü tahmin etmenidir.^{131,135,300} Ayrıca, yüksek kan basıncı ya da lipid anormallikleri gibi metabolik sendromun diğer bileşenleri de, yemek sonrası hiperglisemiyi hedefleyen bu çalışmalarda seçilen girişimle azalma göstermiştir.³¹⁹ PROACTIVE çalışmasında olduğu gibi, hem insülin direncinin hem de HbA_{1c}'nin azaltılması, ölüm, MI ve inme gibi kardiyovasküler son noktalarında %16'lık (mutlak fark %2.1; NNT=49) bir azalmaya ilişkili bulunmuştur.³²⁰

Akut koroner sendromlarıyla ilişki

Çok sayıda rapor, bir akut koroner sendromuyla (AKS) başvuru sırasında ölçülen rastgele kan glukoz düzeyi ile bu hastalardaki kısa ve uzun vadeli sonlanım arasında güçlü bir bağlantı bulunduğunu göstermektedir.^{393,321-324} Daha önce tanı konulmamış olanlar da dahil, diyabetli hastalarda, daha yüksek kan şekeri konsantrasyonları, hem hastanede hem de sonrasında daha kötü sonlanım için güçlü bir tahmin etmenidir.³¹⁹⁻³²⁴ AKS geçiren hastalarla yapılan, çığır açıcı Diyabet Glukoz ve Miyokard Infarktüsü (DIGAMI) çalışması, insülin-glukoz infüzyonuyla rastgele yönleme uygun olarak, başvuru sırasında akut hiperglisemiyi hedef almıştır. Yirmi dört saat içinde, girişim grubunda glisemi önemli ölçüde daha düşük bulunmuş ve izleyen bir yılda düşük düzeyde tutulması amaçlanmıştır. Bu farkın, mutlak olarak mortalitede %11 azalma anlamına gelmesi, bir hayat kur-

tarılması için dokuz hastanın tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. Yararlı etki, 3.4 yıl sonra hâlâ belirgindi, yani mortalitede görece azalma ~%30'du.^{323,325} DIGAMI 2, glisemik kontrolün iki yıllık mortalite oranı için çok güçlü bir tahmin etmeni olduğunu doğrulamakla birlikte, değişik kan glukoz düzeyi düşürücü tedavi rejimleri arasında klinik açıdan anlamlı bir farklılık göstermemiştir.³²⁶ Öte yandan, kısa bir süre önce yayımlanan, izleme süresi yalnızca üç ay olan bir çalışmada, erişilen ortalama kan glukozunun MI geçiren diyabetik hastalar için uygun olduğu, insülin tedavisinin ise tek başına mortaliteyi azaltmadığı doğrulanmıştır.⁶⁶

AKS'li diyabetik hastalarda akut hiperglisemiyi hedefleme yaklaşımı, Schwabing Miyokard Infarktüsü Kayıt Çalışması'nda da yürütülmüştür. Bütün öteki potansiyel girişimlerin diyabetik olan ve olmayan hastalara eşit şekilde uygulanması koşulunda bile, diyabetiklerde 24 saatlik mortalite normalleşmiş, hastane mortalitesi de diyabet olanlar ve olmayanlarda aynı bulunmuştur.³²⁷

Glisemi kontrolünde güncel tedavi yaklaşımı

Tip 1 diyabette tedavinin altın standardı, uygun beslenme, kan glukozunun hasta tarafından evde izlenmesi, <%7 HbA_{1c}'nin hedeflenmesine dayanan, yoğun insülin tedavisidir. Bu hedefe karşılık, hipoglisemi epizotlarına göre doz ayarlamaları yapılmalıdır ve ağır hipoglisemik epizotların 15/100 hasta-yılın altında olması en iyisidir.^{310,328}

Tip 2 diyabette ortak bir farmakolojik tedavi yaklaşımı daha az genel kabul görmektedir. Çeşitli diyabet birlikleri HbA_{1c} hedefini <%7.0 ya da %6.5 olarak belirlemektedir^{310,328,329} (Tablo 6).

UKPDS ve Steno 2 gibi çalışmaların uzun süreli izlemelerinde hastaların ancak azınlıkta kalan bir bölümünde glukoz hedeflerine erişildiğinin ortaya çıkması hayal kırıcıdır.^{71,309} Son yılların tip 2 diyabet tedavisinde en büyük ilerleme, ilk kez UKPDS araştırmacıları tarafından ortaya atılan, polifarmasinin geliştirilmesidir.³³⁰ Etkililiği en yüksek düzeye çıkarırken, yan etkileri en düşük düzeye indirmeyi amaçlayan, erken kombinasyon tedavisi kavramı ortaya atılmıştır.

Bu yaklaşım, glukoz düşürücü etkinin ~%80'inden orta düzeylerdeki dozların sorumlu olması gerçeğine dayanmaktadır ve böylece kilo alma, gastrointestinal sıkıntı ve hipoglisemi riski gibi potansiyel yan etkiler en düşük düzeye indirilmektedir.³³¹ Dolayısıyla, uygun yaşam tarzı tedavisiyle desteklenen, uygun doz ve kombinasyonlardaki oral glukoz düşürücü ilaçlarla hedefe erişilemediğinde, insüline erken başlanılmaktadır. Tedavi seçiminde temel belirleyiciler BMI ve hipoglisemi riski, böbrek yetersizliği ve kalp yetersizliğidir³³¹ (Tablo 7).

Tablo 6 Diyabetli hastalarda çeşitli kuruluşlar tarafından tavsiye edilen glisemik hedefler^{107,110,420}

Kuruluş	HbA _{1c} (%)	FPG (mmol/L)	Postparandiyal PG (mmol/L)
ADA	<7	<6.7 (120) ^a	Yok
IDF-Europe	≤6.5	≤6.0 (108) ^a	≤7.5 (135) ^a
AACE	≤6.5	<6.0 (108) ^a	<7.8 (140) ^a

ADA=Amerikan Diyabet Birliği; AACE=Amerikan Klinik Endokrinoloji Birliği; IDF=Uluslararası Diyabet Federasyonu.
^amg/dL.

Tablo 7 Tip 2 diyabetli hastalarda farmakolojik tedavi yöntemlerinin potansiyel olumsuzlukları³³¹

Potansiyel problem ^a İstenmeyen kilo kaybı	Kaçının veya yeniden düşünün Sülfonilüreler, glinidler, glitazonlar, insülinler
Gastrointestinal semptomlar	Biguanidler, alfa-glukozidaz inhibitörleri
Hipoglisemi Böbrek işlevlerinde bozulma Karaciğer işlevlerinde bozulma	Sülfonilüreler, glinidler, insülin Biguanidler, sülfonilüreler Glinidler, glitazonlar, biguanidler, alfa-glukozidaz inhibitörleri
Kardiyo-pulmoner işlevlerde bozulma	Biguanidler, glitazonlar

Ayrıca bakınız *Tablo 5*.^aÖdem veya lipid bozuklukları üzerinde ayrıca durulmalıdır.**Tablo 8** Glukometabolik duruma göre glukoz düşürücü ilaç tedavisi seçimi için tavsiye edilen politikalar³³¹

Yemek sonrası hiperglisemi	Alfa glukozidaz inhibitörleri, kısa etkili sülfonilüreler, glinidler, kısa etkili kristalize insülin, insülin analogları
Açlık hiperglisemisi	Biguanidler, uzun etkili sülfonilüreler, glitazonlar, uzun etkili insülin veya insülin analogları
İnsülin direnci	Biguanidler, glitazonlar, alfa glukozidaz inhibitörleri
İnsülin yetersizliği	Sülfonilüreler, glinidler, insülin

Ayrıca, tedavi bireysel gereksinimlere göre ayarlanırken, hastalığın evresi ve baskın metabolik fenotip³³¹⁻³³⁴ de dikkate alınmalıdır. *Tablo 8'*de, glukometabolik duruma ait, varsayımsal ya da bulunabilirse daha ayrıntılı bilgilere dayanılarak, çeşitli glukoz düşürücü ilaçları seçme stratejisinin ana hatları belirtilmiştir. Hem tek ilaç olarak, hem de insülini de kapsayan kombinasyon tedavileri için metforminin, kontrendike olabileceği durumlar dışında, önemli bir seçenek olduğu ortaya çıkmıştır.²⁹¹

Başarılı bir çok bileşenli glukoz düşürücü tedavi, metabolik hedeflere erişilmesini garantilemek için, hastaların kendi kan şekerlerini ölçebilmelerini gerektirmektedir. Kan glukozunu hastanın izleme şekli de, seçilmiş olan tedavi ve metabolik fenotipe bağlıdır. Hedef, kan şekerini normale yakın düzeylere getirmek olunca, açlık glukoz düzeyinin yanı sıra, yemekten sonraki glukoz düzeyleri de dikkate alınmalıdır. Monnier ve arkadaşları,³¹³ $\%8$ HbA_{1c} olarak iyi bir glisemik kontrol sağlayabilmek için, sadece açlık glukoz düzeyini tedavi etmenin yeterli olmayacağını, yemeklerden sonraki şeker yükselmelerini de azaltacak önlemler alınmasına gerek olduğunu göstermiştir. Yeni meta-analizlerden kanıtların da gösterdiği gibi, kan glukozunu izlemek, insülin tedavisi uygulanmayan tip 2 diyabetlilerde de yarar sağlamaktadır.^{311,312}

Diyabetli hastalarda KVH'yı azaltmak için, normale yakın bir glisemi düzeyini hedeflemenin avantajlı olduğunu gösteren kanıtlar günden güne artmaktadır. Yine de, birincil korunma için etkililiği gösteren kanıtların doğrulanması gerekir. Tip 1 ve

tip 2 diyabetli çoğu hasta için tavsiye edilen glisemik hedefler *Tablo 6'*da gösterilmiştir. Ancak başta hipoglisemi riski ve bileşiklere özgü diğer tedavi yan etkilerine dikkat edilmesi gelmek üzere, bireysel gereksinimlere göre ayarlamalar yapılmalıdır.

Dislipidemi

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzey ^b
Diyabetli hastalarda yüksek LDL ve düşük HDL kolesterolü önemli risk faktörleridir	I	A
Diyabetik hastalarda LDL kolesterolünü düşürmek için ilk sırada kullanılacak ilaçlar statinlerdir	I	A
KVH bulunan diyabetli hastalarda, başlangıçtaki LDL düzeyi ne olursa olsun, <math><1.8-2.0</math> mmol/L (<math><70-77</math> mg/dL) tedavi hedefi kabul edilerek, statin tedavisine başlanmalıdır	I	B
Tip 2 diyabet bulunan ama KVH olmayan erişkin hastalarda total kolesterol >3.5 mmol/L (>135 mg/dL) olduğunda, LDL kolesterolünde %30-40'lık bir düşüş hedeflenerek, statin tedavisi uygulanması düşünülmelidir	IIb	B
Yaşam boyu KVH riskinin yüksek olduğu düşünüülerek, 40 yaşın üzerindeki bütün tip 1 diyabetli hastalarda statin tedavisi düşünülmeli, 18-39 yaşlar arasındaki (tip 1 ya da tip 2 diyabetli) hastalara başka risk faktörleri, örneğin nefropati, kötü glisemik kontrol, retinopati, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, metabolik sendromun bileşenleri veya ailede erken yaşta damar hastalığı öyküsü varsa, statin tedavisi yapılabilir	IIb	C
Statinlerle LDL kolesterolü hedefine erişildikten sonra, hipertrigliseridemi >2 mmol/L (177 mg/dL) bulunan diyabetli hastalarda, HDL dışı kolesterol ikincil hedefini de düşürmek amacıyla, statin dozu artırılmalıdır. Bazı vakalarda ezetimib, nikotinic asit ya da fibrat eklenmesiyle kombinasyon tedavisi düşünülmelidir	IIb	B

^aTavsiye sınıfı.^bKanıt düzeyi.

Çerçeve ve epidemiyoloji

Tip 2 diyabetlilerde, metabolik sendromun ve prediyabetik durumun bir parçası olarak, tanı sırasında genellikle dislipidemi de vardır. Dislipidemi, glukozu düşüren tedaviyle geçmez ve diyet, yaşam tarzı değişiklikleri ile lipid düşürücü ilaçlarla özgül tedavi gerektirir. Tipik durum, orta derecede hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterolü ve anormal yemek sonrası lipidemi bulunmasıdır. Total ve LDL kolesterolü düzeyleri, diyabet bulunmayan kişilerdekine benzemekle birlikte, LDL parçacıkları, daha fazla aterositeniteyle ilişkili özellikler taşır, yani küçük ve yoğundur ve yine aterosjenik olan, kolesterolden zengin artık parçacıklar birikir.

Dislipidemi tip 2 diyabette siktir. Botnia çalışmasında (35-70 yaşlar arasında 4483 erkek ve kadın; 1697'si diyabetli ve 798'i IFG'li), düşük HDL kolesterolü [erkeklerde <math><0.9</math> mmol/L (35 mg/dL) ve kadınlarda <math><1.0</math> mmol/L (39 mg/dL)] ve/veya yüksek plazma trigliserid [>1.7 mmol/L (151 mg/dL)] prevalansı glukoz toleransı normal olanlara göre diyabetlilerde üç kat, IFG'lilerde ise iki kat daha yüksektir.¹³¹ Hem bu hem de diğer çalışmalarda dislipidemi prevalansı kadınlarda, erkeklerdekenden daha belirgin bulunmuştur.

Dislipidemi ve vasküler risk

Tip 2 diyabetli hastalarda total ve LDL kolesterolü konsantrasyonları, diyabet bulunmayan hastalardakine yakın olmakla birlikte, bunlar önemli vasküler risk faktörleridir.³³⁵⁻³³⁷ UKPDS'den gözleme dayanan veriler, LDL kolesterolünde 1 mmol/L'lik (38.7 mg/dL) artışın, KVH son noktalarında %57'lik bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. UKPDS'de düşük HDL kolesterolü de damar hastalıkları için önemli bir tahmin etmeni olarak bulunmuş ve 0.1 mmol/L'lik (4 mg/dL) artışın, KVH son noktalarında %15'lik bir azalmayla ilişkili olduğu görülmüştür.³³⁶ Yüksek plazma trigliseridleri ile vasküler risk arasındaki bağımsız ilişki, hâlâ tartışmalıdır. Ancak trigliseridler ile öteki lipoproteinler arasındaki karmaşık etkileşimler ve trigliserid konsantrasyonlarının değişkenliği dikkate alındığında, trigliserid/damar hastalığı ilişkisinin bağımsızlığının, çok değişkenli regresyon analizi gibi matematiksel model oluşturma yoluyla belirlenmesinin, büyük olasılıkla sorun yaratacağı tahmin edilmektedir. Toplumaya dayalı kohort çalışmalarının bir meta-analizinde, trigliseridlerde 1 mmol/L'lik (89 mg/dL) artışla ilişkili risk fazlalığı, erkeklerde %32 ve kadınlarda da %76 olarak bulunmuştur.³³⁸ HDL kolesterolüne göre düzeltmeler yapıldıktan sonra, risk fazlalığı kadınlarda %37, erkeklerde %14 olarak yarı yarıya azalmış ama istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde kalmıştır. Yedi yıl süreyle izlenen, tip 2 diyabetli büyük bir hasta kohortunda, yüksek trigliserid düzeyleri ve düşük HDL kolesterolü, bütün koroner kalp hastalığı olayları ve koroner mortalitesiyle önemli ölçüde ilişkiliydi.³³⁹

Statin tedavisinin yararları

İkincil korunma

Özgül bir diyabetli hasta topluluğunda önemli boyutta bir ikincil korunma çalışması yapılmamış olmakla birlikte, majör çalışmalarda 5000'i aşkın diyabetli hastada yapılmış *post hoc* altgrup analizlerinden, (hem koroner olayları hem de inme açısından) diyabet bulunmayan hastalardakine benzer yarar-

lar sağlandığı hükmüne varmaya yetecek ölçüde kanıt elde edilmiştir.

İskandinav Simvastatin Sağlık Çalışması'ndan (4S), diyabetli hastalara ilişkin iki *post hoc* analiz bildirilmiştir. Bu çalışmada, KAH bulunan ve total kolesterol konsantrasyonları 5.5 ile 8 mmol/L (193 ve 309 mg/dL) olan hastalarda ($n=4444$) simvastatin ile plasebo karşılaştırılmıştır.³⁴¹ Başlangıçta (yaş ortalaması 60, %78 erkek) diyabetli olduğu bilinen 202 hasta, hem sayıca azdır, hem de hiperkolesterolemili olmaları ve başlangıçta trigliserid giriş ölçütü olarak <2.5 mmol/L (220 mg/dL) gibi düşük bir değer seçildiğinden, belki biraz atipik bir diyabetli hasta topluluğu olarak kabul edilebilir. Bu diyabetli altgruptaki lipid değişiklikleri, genelde gözlemlenenlere benzemektedir. Simvastatin tedavisi majör koroner olaylarında %55 oranında azalmayla ilişkili bulunmuştur ($P=0.002$). Diyabetli hasta sayısı, simvastatinin birincil son noktası olan toplam mortalite üzerindeki etkisini incelemeye yeterli olmamakla birlikte, anlamlı olmayan %43'lük bir azalma saptanmıştır.³⁴² 4S'nin başka bir analizinde, başlangıç glukoz düzeyine göre diyabetli 483 hasta belirlenmiştir. Bu kohortta, majör koroner olaylarda anlamlı bir %42'lik ve revaskülarizasyonlarda %48'lik azalma olmuştur. Daha sonra yapılan ikincil koruma çalışmaları, özellikle de Kalp Koruma Çalışması (HPS; Tablo 9) da, bu ilk sonuçları desteklemiştir. Diyabetli hastalarda, diyabet bulunmayanlardakilere benzeyen görece risk azalması sağlandığı açıkça anlaşılmıştır. Bu hastalardaki daha yüksek mutlak risk nedeniyle, bir KVH olayını önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı da düşük olmaktadır. Ancak statin tedavisine rağmen diyabetli hastalarda geriye kalan riskin de yüksek olması, bu kılavuzun başka sayfalarında anahatlarıyla belirtilmiş olduğu gibi, geniş kapsamlı bir tedavi yapılma gereğini vurgulamaktadır.

Statin çalışmalarının sonuçları, LDL'de düşme derecesiyle ilişkilendirildiğinde, sonuçlar kabaca doğrusal bir ilişki göstermektedir. Son zamanlarda, öncekilerden daha düşük LDL kolesterolü konsantrasyonları elde etmenin sağlayabileceği faz-

Tablo 9 Statinlerle yapılan majör ikincil korunma çalışmalarında DM'li hasta grupları ve diyabeti olan ile olmayan hastalarda orantılı risk azalması^{112,123,153,154,341,342,344}

Değişkenler	Çalışma	Olay tipi	Tedavi	Olay yüzdesi (%)		Görece riskte azalma (%)	
				Diyabet		Hasta grubu	
				Sayı	Var	Hepsi	Diyabetliler
4S Diyabet, $n=202$	KKH ölümü ya da ölümcül olmayan MI	Simvastatin	19	23	32	55	
		Plasebo	27	45			
4S Reanaliz	KKH ölümü ya da ölümcül olmayan MI	Simvastatin	19	24	32	42	
Diyabet $n=483$		Plasebo	26	38			
HPS Diyabet $n=3050$	Majör koroner olay, inme ya da revaskülarizasyon	Simvastatin	20	31	24	18	
		Plasebo	25	36			
CARE Diyabet $n=586$	KKH ölümü ya da ölümcül olmayan MI	Pravastatin	12	19	23	25	
		Plasebo	15	23			
LIPID Diyabet $n=782$	KKH ölümü, ölümcül olmayan MI, revaskülarizasyon	Pravastatin	19	29	24	19	
		Plasebo	25	37			
LIPS Diyabet $n=202$	KKH ölümü, ölümcül olmayan MI, revaskülarizasyon	Fluvastatin	21	22	22	47	
		Plasebo	25	38			
GREACE	KKH ölümü, ölümcül olmayan MI, UAP,	Atorvastatin	12	13	51	58	
Diyabet $n=313$	KKY, revaskülarizasyon, inme	Standart tedavi	25	30	—	—	

4S, İskandinav Simvastatin Sağlık Çalışması; HPS, Kalbi Koruma Çalışması; CARE, Kolesterol ve Tekrarlayan Olaylar Çalışması; LIPID, İskemik Hastalıkta Pravastatinle Uzun Süreli Girişim Çalışması; LIPS, Lescol Girişimi Korunma Çalışması; GREACE, Yunan Atorvastatin ve KKH Değerlendirme Çalışması. KKH=koroner kalp hastalığı; KKY=konjestif kalp yetersizliği; MI=miyokard infarktüsü; UAP=kararsız angina pectoris.

ladan yararlar araştırılmıştır. Pravastatin ya da Atorvastatin Değerlendirme ve Enfeksiyon Tedavisi (PROVE-IT) çalışmasında, 4162 hastada AKS'den sonraki on gün içinde standart statin tedavisi (pravastatin 40 mg/gün) yoğun tedaviyle (atorvastatin 80 mg/gün) karşılaştırılmıştır ve ortalama izleme süresi 24 aydır.³⁴⁵ Daha yoğun tedavi [ortalama 1.6 mmol/L (62 mg/dL) LDL elde edilen] standart tedaviye göre [ortalama LDL 2.5 mmol/L (97 mg/dL)] kardiyovasküler olaylarda %16'lık, yani önemli boyutta risk azalması sağlamıştır. PROVE-IT çalışmasında 734 diyabetli hasta (%18) yer almıştır ve bu hasta alt grubunda etki heterojenliği belirlenmemiştir.

Yeni Hedeflere Yönelik Tedavi Çalışması (TNT), kararlı KAH bulunan 10 001 hastada standart tedaviyle (atorvastatin 10 mg/gün) karşılaştırılan yoğun statin tedavisinin (atorvastatin 80 mg/gün) etkilerini bildirmiştir.³⁴⁶ Yoğun tedavi [ortalama LDL kolesterolü 2.0 mmol/L (77 mg/dL)] medyan 4.9 yıllık izlemede standart tedaviye göre [ortalama LDL kolesterolü 2.6 mmol/L (101 mg/dL)] %22'lik bir risk azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. TNT'nin daha yakınlarda yapılan bir altgrup analizinde, diyabetli 1501 hastada standart atorvastatin tedavisine göre yoğun tedavinin sonuçları bildirilmiştir. Bu hastaların 735'ine atorvastatin 10 mg/gün, 748'ine ise atorvastatin 80 mg/gün verilmiştir. Tedavi sonunda ortalama LDL kolesterolü düzeyleri, atorvastatin 10 mg/gün ile 2.6 mmol/L (99 mg/dL) ve atorvastatin 80 mg/gün ile de 2.0 mmol/L (77 mg/dL) bulunmuştur. Birincil bir olay, atorvastatin 10 mg verilen 135 hastaya (%17.9) karşılık, atorvastatin 80 mg verilen 103 hastada (%13.8) ortaya çıkmıştır (risk oranı 0.75; $P=0.026$). Gruplar arasında atorvastatin 80 mg lehinde önemli derecede farklılık, serebrovasküler olaya dek geçen süre [0.69 (0.48-0.98), $P=0.037$] ve herhangi bir kardiyovasküler olaya dek geçen süre [0.85 (0.73-1.00), $P=0.044$] için de gözlemlenmiştir.¹⁸¹

Birincil korunma için tedavi hedefleri

Rastgele yöntemli ve kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanılarak, Üçüncü Avrupa Klinik Pratikte Kardiyovasküler Hastalıkları Önleme Üzerine Dernekler Birleşik Görev Grubu,³⁴⁷ KVH saptanan hastalarda tedavi hedeflerini total kolesterol için <4.5 mmol/L (174 mg/dL) ve LDL kolesterolü için <2.5 mmol/L (97 mg/dL) olarak tavsiye etmiştir. Bu LDL hedefi, ABD'de Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III'üne (ATP III) benzetilmiştir.³⁴⁸ Daha yakın zamanlarda, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı tarafından yeni rastgele yöntemli ve kontrollü çalışmaların ışığında kılavuzlar gözden geçirilmiştir.³⁴⁸ Böylece, aralarında diyabetliler ve semptomatik KVH bulunanların da yer aldığı, çok yüksek risk altındaki hastalar için, ≤ 1.8 mmol/L'lik (70 mg/dL) bir LDL hedefi, terapötik seçenekler arasında önerilmektedir.

Birincil korunma

Diyabetli hastalarda yüksek KVH riski ve ilk olayla ilişkili mortalitenin daha yüksek olduğu dikkate alındığında, tip 2 diyabet bulunan hastalarda genel korunma stratejilerinin önemli bir bileşeni olarak, lipidleri düşürmeyle birincil korunma önerilmektedir. HPS³⁴⁴ ve Anglo-İskandinav Kardiyak Sonlanımlar Çalışması-Lipid Düşürücü Kolu'nda (ASCOT-LLA) yer alan büyük boyutlu diyabetik hasta kohortlarından, rastgele yöntemli, kontrollü çalışma bilgileri elde edilmiştir.³⁴⁹ ASCOT-LLA'da, 10 mg atorvastatin, ağırlıkta ölçülmemiş total kolesterolü 6.5 mmol/L (251 mg/dl) ve altında olan, 2532'si tip 2 di-

yabetli 10 305 hipertansif hastada plasebo ile karşılaştırılmıştır. Medyan 3.3 yıllık izlemeden sonra atorvastatin tedavisi, ölümcül olmayan MI ve ölümcül KAH birincil son noktalarında %36'lık bir azalmayla ilişkili bulunmuştur. Heterojenlik için yapılan testler, diyabetlilerdeki ($n=2532$) yanıtın da buna benzer olduğunu, ancak alt grupta etkiyi güvenilir bir şekilde değerlendirmeye yeterli sayıda olay olmadığını ($n=84$) göstermiştir. HPS'de semptomatik damar hastalığı bulunmayan 2912 diyabetli hasta yer almıştır.³⁴⁴ Bu kohortta günde 40 mg simvastatinle riskte azalma %33'tür ($P=0.0003$). Birleşik Atorvastatin Diyabet Çalışması'nda (CARDS), yüksek kolesterolü olmayan [başlangıçta LDL 3.0 mmol/L (116 mg/dL)], ama başka bir KVH risk faktörü –hipertansiyon, retinopati, proteinüri ya da sigara alışkanlığı– bulunan tip 2 diyabetli (40-75 yaşlar arasında) hastalardan oluşan bir toplulukta atorvastatin 10 mg ile plasebo karşılaştırılmıştır. Medyan 3.9 yıllık izlemeden sonra ilk majör kardiyovasküler olay için riskte azalma %37 olarak bulunmuştur ($P=0.001$). Üç çalışmada da, başlangıç LDL kolesterolü ya da öteki lipid değerleri açısından, etki heterojenliği söz konusu değildir.³⁵⁰

Birincil korunma için tedavi hedefleri

Birleşik Avrupa Kılavuzu'nda diyabetik hastalarda birincil korunma için belirtilen tedavi hedefleri, semptomatik hastalık bulunanlardakilere benzemektedir: kolesterol <4.5 mmol/L (<174 mg/dL) ve LDL <2.5 mmol/L (<97 mg/dL). Aynı kılavuzda, tip 1 diyabet ve proteinüri bulunanlar da yer almıştır.³⁴⁷ ATP III'te, semptomatik hastalık bulunan çoğu diyabetli hasta, yüksek risk altında kabul edilmiştir ve <2.6 mmol/L (100 mg/dL) LDL hedefi önerilmiştir. HPS ve CARDS'ta LDL kolesterolü düzeyleri düşük olan diyabetli hastalarda statin tedavisinden, LDL düzeyleri daha yüksek olanlara benzer yararlar elde edilmiş olduğundan, LDL kolesterolü zaten <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) olan bu hastalarda statin tedavisine başlanıp başlanmaması, önemli bir klinik sorudur. Şimdilik bu karar, klinik değerlendirmeye bağlıdır.³⁴⁶ Daha düşük risk taşıdıkları kabul edilen diyabetli hastalarda, LDL kolesterolü <3.4 mmol/L (<131 mg/dL) ise, ilaç tedavisine başlanmayabilir. ADA'nın en yeni önerisi, total kolesterolü >3.5 mmol/L (>135 mg/dL) olan diyabetli hastalarda, başlangıç LDL düzeyinden bağımsız olarak, %30-40'lık bir LDL azalması elde etmek için, statin tedavisi uygulanmasıdır.³⁵¹

Aynı zamanda yaşam boyunca KVH riski yüksek olan tip 1 diyabetli hastalarda, birincil korunmada statin tedavisinin rolüne ilişkin kanıtlar henüz mevcut değildir.

Fibrat çalışmaları

Statin tedavisiyle fibrat tedavisinin karşılaştırılması açısından klinik pratiğin belirlenmesini sağlayacak rastgele yöntemli, kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bilgiler çok daha azdır. Muharip İşleri İdaresi HDL Çalışması'nda (VAHIT), istikrarlı KAH ve düşük HDL kolesterolü [başlangıçta HDL 0.8 mmol/L (31 mg/dL)] ve görece normal LDL kolesterolü [başlangıçta LDL 2.8 mmol/L (108 mg/dL)] bulunan 2531 erkek hastada gemfibrozil ile plasebo karşılaştırılmıştır. Ortalama 5.1 yıllık izlemeden sonra, gemfibrozil tedavisi ölümcül olmayan MI ya da koroner ölümden oluşan birincil son noktasında %22 oranında risk azalmasıyla ilişkili bulunmuştur ($P=0.006$). Diyabetli 309 hastadan oluşan bir alt grupta, koroner ölüm, inme ve MI'den oluşan birleşik son noktasında %32 oranında azalma saptan-

mıştır (koroner ölüm %41, inmeler ise %40). Gemfibrozil tedavisi LDL'yi değiştirmeyip, HDL kolesterolünü %6 artırdığı ve trigliseridleri %31 oranında düşürdüğünden, bu çalışma LDL'yi düşürme dışında yarar elde edildiğini düşündürmektedir.^{353,354}

FIELD çalışması (Diyabette Fenofibrat Girişimi ve Olayların Azaltılması), önceden KVH bulunan ($n=2131$) ve bulunmayan ($n=7664$) tip 2 diyabetli hastalarda fenofibratın etkisini (200 mg/gün mikronize preparat) plasebo ile karşılaştırmıştır.³⁵⁵ Ortalama beş yıldan sonra, fenofibrat tedavisi koroner kalp hastalığı ölümü ve ölümcül olmayan MI'den oluşan birincil son noktasında %11'lik görece risk azalmasıyla ilişkili bulunmuş (RO 0.89, %95 GA 0.75-1.05), istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir ($P=0.16$). Ölümcül olmayan MI önemli ölçüde azalmış (RO 0.76, %95 GA 0.62-0.94; $P=0.01$), ancak koroner kalp hastalığı mortalitesinde önemli boyutta olmayan bir artış saptanmıştır (RO 1.19, %95 GA 0.90-1.57; $P=0.22$). Toplam kardiyovasküler olaylar (kardiyak ölüm, MI, inme, koroner ve karotis revaskularizasyonu) fenofibrat tedavisiyle önemli ölçüde azalmıştır ($P=0.035$). Toplam mortalite plasebo grubunda %6.6, fenofibrat grubunda %7.3 ($P=0.18$) olmuştur. *Post hoc* bir analizde, fenofibrat tedavisi, KVH bulunmayan hastalarda koroner olaylarda azalmayla ilişkili bulunmuş, ancak önceden KVH bulunanlarda bu ilişki belirlenmemiştir (etkileşim için $P=0.03$).

FIELD çalışmasının çelişkili sonuçlarıyla ilgili çok tartışma yapılmıştır. Büyük bir olasılıkla, başlangıçtaki dislipidemi derecesi [total kolesterol 5.0 mmol/L (195 mg/dL), total trigliserid 2.0 mmol/L (173 mg/dL), LDL kolesterolü 3.1 mmol/L (119 mg/dL) ve HDL kolesterolü 1.1 mmol/L (43 mg/dL)] ilacın optimal etkisini gösterebilmesine yeterli değildir. Gemfibrozille olumlu bir sonlanım elde edildiğini gösteren bir ikincil korunma çalışması olan, Muharip İşleri İdaresi HDL Çalışması'nda, başlangıçtaki HDL kolesterolü düzeyi 0.8 mmol/L'dir. Öteki karıştırıcı etmenler arasında ise, plasebo grubunda daha fazla sayıda statin tedavisine başlanması, fenofibratın homosistein düzeyleri üzerindeki olası olumsuz etkisi (3.7 μ mol/L'lik bir artış) ve LDL kolesterolünü düşürüp HDL kolesterolünü yükseltmede görece zayıf etki (çalışma sonunda sadece %2) sayılabilir. Ancak FIELD çalışmasının sonuçlarını izleyen temel karar, tedavi stratejilerine ilişkin tavsiyelerin değişmeden kalması ve diyabetik hastaların çoğunluğunda ana tedavi seçeneği olarak statinlerin yerini korumasıdır.

HDL kolesterolü ve trigliseridlerle ilgili tavsiyeler

Kontrollü çalışmalardan elde edilen bilgilerin sınırlı olması nedeniyle, kılavuzlar, HDL kolesterolü ve trigliseridlerle ilgili hedefler konusunda oldukça belirsizdir. Ancak artık birleşik Avrupa kılavuzu, düşük HDL kolesterolünün [erkeklerde <1 mmol/L (39 mg/dL) ve kadında <1.2 mmol/L (46 mg/dL)] ve açlıkta trigliseridlerin >1.7 mmol/L (151 mg/dL) olmasını, artmış vasküler risk göstergeleri olarak kabul etmektedir. ATP III'ün güncelleştirilmiş son yayınında, semptomatik damar hastalığı bulunan diyabetliler gibi, çok yüksek risk taşıdığı kabul edilen hastalarda yüksek trigliseridler ve düşük HDL kolesterolü için fibrat ya da nikotinik asidin LDL düşürücü bir ilaçla kombinasyon içinde kullanılabilmesi kabul edilmektedir.³⁴⁸ Trigliseridler >2.3 mmol/L (>189 mg/dL) olup LDL kolesterolü düzeyleri statin tedavisinden sonra hedefe eriştiğinde, HDL dışı kolesterol için ikincil bir tedavi hedefi (total kolesterol ekisi HDL kolesterolü) ve belirlenmiş olan LDL kolesterolü hedefinden 0.8 mmol/L (31 mg/dL) daha yüksek olan bir hedef benimsenmesi tavsiye edilmektedir.

Kan basıncı

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Diyabet ve hipertansiyon bulunan hastalarda tavsiye edilen kan basıncı kontrolü hedefi <130/80 mmHg'dir	I	B
Diyabet ve hipertansiyon bulunan hastalarda kardiyovasküler risk hatırı sayılır derecede yükselmiştir. Kan basıncını düşürücü tedaviyle bu risk etkili bir şekilde düşürülebilir	I	A
Diyabetli hastalarda yeterli kan basıncı kontrolü için genellikle birkaç antihipertansif ilacın bir kombinasyonu gerekir	I	A
Diyabetli hastalara, kan basıncını düşürücü tedavinin bir parçası olarak, bir renin-angiyotensin sistemi inhibitörü reçetelenmelidir	I	A
Mikroalbuminüriyi aramak amacıyla incelemeler ve ACE inhibitörleri ile anjiyotensin-II reseptör blokerleri kullanımını da içeren yeterli kan basıncı düşürücü tedavi, tip 1 ve tip 2 diyabette mikro- ve makrovasküler morbiditeyi olumlu yönde etkilemektedir	I	A

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

Çerçeve

Hipertansiyona, tip 2 diyabetli hastalarda, diyabetli olmayanlardan üç kat daha sık rastlanılmaktadır.^{356,357} tip 1 diyabetli hastalarda da oldukça sıktır. Tip 1 diyabetlilerde genellikle nefropati hipertansiyondan önce gelişir ve mikro ve makrovasküler komplikasyonların ilerlemesini hızlandırır. Obezite, ilerleyen yaş ve böbrek hastalığı ortaya çıkması, diyabetik hastalarda hipertansiyon prevalansını daha da fazla artırır.³⁵⁸

Diyabet ve hipertansiyon, ateroskleroz ile KVH için aditif risk faktörleridir. Birden Çok Sayıda Risk Faktörüne Girişim Çalışması^{359,360} ve İleriye Dönük Kardiyovasküler Munster (PROCAM) çalışması³⁶¹ tarafından gösterilmiş olduğu gibi, hipertansiyon riski, diyabetli hastalarda, hipertansif normoglisemik kişilerden daha da fazla artmaktadır. Bu risk artışının birkaç olası nedeni söz konusudur; bir neden, basınca bağlı damar duvarı stresine yatkınlığın artmış olmasıdır. Diyabetik miyokard, KVH için öteki risk faktörlerine karşı daha duyarlı olabilir ve miyokardiyal hipertrofi, iskemi ile kalp yetersizliği riskini artırabilir.³⁶² Ayrıca, diyabetik nefropati yüksek kan basıncı tarafından yavaş yavaş hızlandırılır ve bir kez nefropati ortaya çıktıktan sonra bir kısır döngü oluşur.³⁶³ Diyabetik hastalarda hem böbrek yetersizliği hem de hipertansiyondan, renal arter darlığının sorumlu olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. Tedaviye yanıtız hipertansiyon ve/veya böbrek yetersizliği bulunan hastalarda bu durumun araştırılması gerekir.

Tedavi hedefleri

UKPDS ve Hipertansiyonun Optimal Tedavisi (HOT) çalışması, yoğun bir kan basıncı düşürme stratejisinin diyabetli hastalarda daha düşük kardiyovasküler komplikasyon insidansıyla ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır.^{364,365} Rastgele yöntemle sıkı kan basıncı kontrolü grubuna ayrılan diyabetik hastalarda, aralarında inme ve böbrek hastalığının da yer aldığı çeşitli KVH belirtileri, kan basıncı kontrolünün aynı derecede sıkı ol-

madığı gruptakilerden belirgin derecede daha az ortaya çıkmıştır. Diyabetli hastalarda tavsiye edilen kan basıncı hedeflerinin (<130/80 mmHg) diyabet bulunmayanlardakinden (<140/90 mmHg) daha düşük olması gerektiği konusunda genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Tolere edilebildiğinde, nefropati bulunan diyabetli hastalar daha da düşük hedeflere kadar tedavi edilmelidir. Kan basıncının çok güçlü şekilde düşürülmesi, başlangıçta serum kreatinin düzeyinde yükselmeye neden olabilirse de, uzun vadede böbrek işlevleri için yarar sağlayacaktır.

Kan basıncı nasıl düşürülmelidir?

Hipertansiyon bulunan bütün hastalarda tedavinin temeli, yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktır. Ancak yaşam tarzı değişiklikleri, önemli olmakla birlikte, genellikle yeterli kan basıncı kontrolü sağlamaya yetmez. Çoğu hasta farmakolojik tedavi ve genellikle basıncı düşürücü birkaç ilacın bir kombinasyonunu gerektirir. Kayıt çalışmaları ve klinik çalışmalar, birçok diyabetli hastada <130 mmHg sistolik ve <80 mmHg diyastolik kan basıncı hedeflerine erişilemediği-

ni göstermektedir.^{366,367} Dolayısıyla, tedavinin olumlu yönde değiştirilebilme potansiyeli oldukça yüksektir. Antihipertansif ilaçlarla yapılan büyük boyutlu, ileriye dönük, rastgele yöntemli klinik çalışmalardan yalnızca birkaçında, diyabetli hastalar özellikle araştırılmıştır. Ancak yine de, diyabetli hastalardan oluşan hatırı sayılır boyutta altgrupları olan birkaç büyük boyutlu, plasebo kontrollü çalışma da vardır ve bu altgruplarda sonlanım özellikle bildirilmiştir (Tablo 10). Aktif tedavi uygulananlarda plasebo verilenlere göre daha sonraki kardiyovasküler olay riskinde hatırı sayılır bir azalma olması, istikrarlı bir bulgudur. Bu bulgu, incelenen bütün kan basıncı düşürücü ilaç tipleri için aynı istikrarı göstermiştir.

İlk sırada kullanılan ilaç olarak seçildiğinde, diüretikler, β -blokerler (BB), kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörlerinin yararlı etkileri çok iyi belgelenmiştir.³⁶⁸⁻³⁷³ Daha yakınlarda, değişik antihipertansif ilaçlar birbiriyle karşılaştırılmıştır (Tablo 11). Özellikle kardiyovasküler riski belirgin derecede yükselmiş diyabetli hastalarda hipertansiyon tedavi edilirken renin-angiotensin-aldosteron sistemi blokajının yararlı

Tablo 10 Rastgele yöntemli klinik çalışmalarda bildirilenlere göre antihipertansif ilaçların tedavi etkilerinin, plasebo ya da daha az yoğun tedaviyle karşılaştırılması

Çalışma	Tedavi karşılaştırması	Birincil sonlanım	Riskte azalma (%)			
			Mutlak diyabet		Görece diyabet	
			Var	Yok	Var	Yok
HDFP ³⁸³	Diüretik ile standart tedavi	Bütün nedenlere bağlı mortalite	27	21	4.2	3.0
SHEP ³⁶⁸	Diüretik ile plasebo	İnme	54	23	8.8	3.1
Syst-EUR ³⁷⁰	KKB ile plasebo	İnme	69	36	18.3	4.5
HOT ³⁶⁵	<80 mmHg DKB ile <90 mmHg DKB	MI/inme/KV mortalite	51	11	12.5	1.0
HOPE ^{372,373}	ACE-I ile plasebo	MI/inme/KV mortalite	25	21	4.5	2.2

ACE-I=angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; BB=beta bloker; KKB=kalsiyum kanal blokerleri; DKB=diyastolik kan basıncı; KV=kardiyovasküler.

Tablo 11 Tip 2 diyabetli hipertansif hastalarda değişik antihipertansif ilaçları karşılaştıran rastgele yöntemli klinik çalışmalarda risk oranı (%95 GA) olarak ifade edilen tedavi etkileri

Çalışma	Tedavi karşılaştırması	n	KAH ^a	Çeşitli sonlanım değişkenleri üzerindeki etkiler		
				İnme	Mortalite	KV mortalite
UKPDS ³⁶⁴	ACE-I ile BB	1148	AD	AD	AD	AD
FACET ³⁷⁵	ACE-I ile KKB	380	AD	AD	AD	AD
ABCD ³⁷⁴	ACE-I ile KKB	470	0.18 (0.07-0.48)	AD	AD	AD
CAPP ³⁷⁶	ACE-I ile BB/Tz	572	0.34 (0.17-0.67)	AD	0.54 (0.31-0.96)	0.48 (0.21-1.10)
STOP-2 ³⁸⁴	ACE-I ile BB/Tz	488	0.51 (0.28-0.92)	AD	AD	AD
STOP-2 ³⁸⁴	KKB ile BB/Tz	484	AD	AD	AD	AD
NORDIL ³⁸⁵	KKB ile BB/Tz	727	AD	AD	AD	AD
INSIGHT ³⁸⁶	KKB ile BB/Tz	1302	AD	AD	AD	AD
ALLHAT ³⁸⁰	ACE-I ile Tz	6929	AD	AD	AD	VB
ALLHAT ³⁸⁰	KKB ile Tz	7162	AD	AD	AD	VB
LIFE ³⁷⁸	KAH/Tz ile BB/Tz	1195	AD	0.79 (0.55-1.14)	0.61 (0.45-0.84)	0.63 (0.42-0.95)
ASCOT ³⁸⁷	KKB/ACE-I ile BB/Tz	5145	VB	Birleşik majör kardiyovasküler olaylar		0.86 (0.76-0.98)

ARB=angiotensin reseptör blokeri; KAH=koroner arter hastalığı (esas olarak miyokard infarktüsü); KV=kardiyovasküler; ACE-I=angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; BB=beta bloker; KKB=kalsiyum kanal blokeri; Tz=tiazid (ya da tiazide benzeyen) diüretik; AD=anlamlı düzeyde değil; VB=veri bildirilmemiş.

^aEsas olarak MI.

olduğu izlenimi edinilmiştir.³⁷⁴⁻³⁷⁶ Yeni kanıtlar, hipertansif diyabetli hastalarda amaç mikroalbuminüri ortaya çıkmasını önleme ya da geciktirme olduğunda, ilk ilaç olarak kalsiyum kanal blokeri yerine ACE inhibitörünün etkililiğini desteklemektedir.³⁷⁷ Sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle yüksek risk altında bulunan hastaların kaydedildiği Son Noktasını Azaltmak İçin Losartan Girişimi (LIFE) hipertansiyon çalışmasında, kan basıncını düşürecek ilk ilaç olarak anjiyotensin reseptör blokeri losartanın seçilmesi, birincil birleşik kardiyovasküler son noktasını azaltmada seçici β -bloker atenololden daha etkili bulunmuştur. Bu çalışmada, diyabetik hasta alt grubunda losartanın yararlı etkisi daha da belirgindir ve bütün nedenlere bağlı mortalitede de istatistiksel açıdan anlamlı boyutta bir fark saptanmıştır.³⁷⁸ Her iki gruptaki hastaların büyük bir çoğunluğunun, anjiyotensin reseptör blokeri ya da β -blokerin yanında hidroklorotiazid de kullanmış olduğu belirtilmelidir.

Tablo 10'da gösterilmiş olduğu gibi, diyabetli hastalarda hipertansiyon tedavisinin sağladığı mutlak risk azalması, istikrarlı bir şekilde diyabetli olmayan hastalardakinden daha fazladır. Dolayısıyla, diyabetik hastalarda hipertansiyon tedavisinin ana amacı, kan basıncını düşürmektir ve görünüşe göre, bunun hangi ilaç ya da ilaç kombinasyonu ile gerçekleştiriliyor olduğu o kadar önemli değildir.

Öte yandan, bir renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörü, farmakolojik kombinasyonun bir parçası olmalıdır. Renal arter stenozu varlığında böbrek işlevlerinde bozulma riski düşünülerek, ACE inhibitörü ya da anjiyotensin blokeri kullanımında böbrek işlevlerinin izlenmesi önem taşımaktadır.¹⁸²

Son yıllarda yoğun bir şekilde tartışılan bir konu, çeşitli kan basıncı düşürücü ilaçların metabolik etkilerinin, uzun süreli sonlanım açısından önemli olup olmadığıdır. Tiazidler ile β -bloker kullanımının, kalsiyum kanal blokerleri ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleriyle tedaviye göre daha yüksek tip 2 diyabet gelişme riskiyle ilişkili olduğu kesinleşmiştir.^{379,380} Ancak tip 2 diyabetin yerleşmiş olduğu hastalarda β -bloker veya tiazid kullanılmasının klinik açıdan, aralarında kardiyovasküler olay riskinde yükselmenin de yer aldığı, herhangi bir metabolik olumsuz olaya yol açmadığı bilinmemektedir. Kalp Krizini Önlemek İçin Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması'nda (ALLHAT), diüretik, ACE inhibitörü ya da kalsiyum kanal blokeriyle³⁸¹ tedavi edilen IFG'li hasta alt gruplarında sonuçları birbirine benzer bulunmuştur. Ancak, söz konusu çalışmada yer alan IFG'li hasta alt grubu, diyabetik ve normoglisemik alt gruplardan çok küçüktür. Dolayısıyla, negatif metabolik etkileri olan ilaçları, özellikle de tiazid ve β -bloker kombinasyonunu, metabolik sendrom bulunan hipertansif hastalarda kullanım için ilk sırada seçmemek daha doğru gibi görünse de, diyabetin yerleşmiş olduğu hastalarda kan basıncını düşürme hedefinin, metabolik durumdaki minör değişikliklerden daha önemli olduğu izlenimi edinilmiştir.³⁸² ASCOT'un bir alt çalışmasında atenolol/tiazide dayalı tedaviyle amlipidin/perindopril dayalı tedavinin farklılıklarını açıklayabilecek, ilgi çekici yeni bir gözlemde bulunulmuştur.¹⁵⁵ Beta bloker/tiazide dayalı tedavi, merkezi kan basıncını, öteki ilaç kombinasyonu kadar düşürmemiştir. Bunun, önceki ilaç kombinasyonundan kardiyovasküler korunmada azalmayla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

KVH tedavisi

Koroner arter hastalığı

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Diyabetik hastalarda AKS'den sonra erken risk katmanlandırması değerlendirmenin bir parçası olmalıdır	Ila	C
<i>Tablo 13'te</i> belirtilen tedavi hedefleri, diyabetli hastalarda AKS'den sonra anahatlarıyla belirtilmeli ve uygulanmalıdır	Ila	C
Akut MI geçiren diyabetli hastalar, diyabetli olmayanlar gibi trombolitik tedavi açısından değerlendirilmelidir	Ila	A
Mümkün olduğunda, AKS geçiren diyabetli hastalara erken anjiyografi ve mekanik revaskülarizasyon teklif edilmelidir	Ila	B
AKS geçiren diyabetli hastalarda β -blokerler morbidite ve mortaliteyi azaltır	Ila	B
Diyabeti olan ve olmayan hastalara aspirin, aynı endikasyonlarla ve benzer dozlarda verilmelidir	Ila	B
AKS geçiren diyabetli hastalarda aspirinin yanında, adenozin difosfat (ADP) reseptöründen bağımsız trombosit agregasyon inhibitörü (klopidogrel) kullanılması düşünülmelidir	Ila	C
Diğer tedavilere ACE inhibitörü eklenmesi, diyabet ve KVH bulunan hastalarda kardiyovasküler olay riskini azaltır	I	A
Akut MI geçiren diyabetli hastalar, sıkı glukometabolik kontrolden yarar görebilir. Bu, değişik tedavi stratejileriyle gerçekleştirilebilir	Ila	B

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

Epidemiyoloji

Diyabet ve AKS

AKS'li hastalarda diyabet sık görülmektedir. Yeni yapılmış çokuluslu kayıt çalışmalarında oranlar %19-23 arasındadır.^{389,391} Akut MI geçiren, diyabet olduğu bilinmeyen hastalarda OGTT yapıldığında, %65'inde glukoz düzenlenmesi anormaldi (önceden tanı konulmamış diyabet %25 ve IGT %40) ve bu, %65'inde glukoz düzenlenmesi normal olan, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerdekenden çok daha yüksekti.^{392,393} Yirmi beş ülkeden hastaları kaydeden, Diyabet ve Kalp Üzerine Avrupa Kalp Tarama Çalışması, KAH için akut olarak hastaneye başvuran hastalara OGTT yapıldığında, %22'sinde önceden bilinmeyen diyabet saptanmıştır.³⁹⁵ Dolayısıyla, AKS'li hastalarda toplam DM oranı yaklaşık %45 gibi görünmektedir.³⁹⁶

Prognoz için özellikler

Yıllar içinde MI'den sonra hastanedeki ve uzun vadedeki mortalite azalmakla birlikte, diyabetli hastalar, bu hastalığın bulunmadığı kişiler kadar büyük yarar görmemiştir. GRACE kayıt çalışmasında AKS ile başvuran hastalardan, daha önceden diyabet olduğu bilinenlerde hastane mortalitesi (ST yükselmesi olan ve olmayan MI ve kararsız angina pektorisle sırasıyla %11.7, %6.3 ve %3.9), diyabet bulunmayan hastalardakinden (%6.4, %5.1 ve %2.9) daha yüksektir.³⁸⁹ Diyabet, uzun vadede yüksek mortaliteyle ilişkilidir; bir yıldan

sonra mortalitenin %15-34'ünden, beş yıldan sonra ise %43'ünden sorumludur. Başlangıç özellikleri, birlikte bulunan hastalıklar ve diyabete atfedilebilen, başlangıçtaki tedaviye göre düzeltmeler yapıldıktan sonra, genel mortalite için görece risk 1.3-5.4 arasındadır ve kadınlarda erkeklerdekinden biraz daha yüksektir. Yeni saptanan tip 2 diyabetli hastalarda reinfarktüs, inme ve bir yıllık mortalite, daha önceden diyabet bulunan hastalardaki gibidir.⁴⁰⁶ AKS'li hastalarda ana komplikasyonlar, miyokard iskemisinde tekrarlar, sol ventrikül işlev bozukluğu, ağır kalp yetersizliği, elektriksel istikrarsızlık, reinfarktüs, inme ve ölümdür. Bu komplikasyonların çoğu diyabetli hastalarda önemli ölçüde daha sık görülmektedir (daha ayrıntılı bilgi için, www.escardio.org adresindeki bu kılavuzun tam metninde yer alan *Tablo 17*'ye bakınız).^{388,391,397-406}

Koroner olayların akut evresi geçtikten sonra, diyabetle ilişkili belirgin derecede yüksek düzeltilmiş risk, glukometabolik bozukluğun oynadığı önemli rolü vurgulamaktadır. Herhangi bir düzeydeki glisemi bozukluğu, aralarında insülin direnci, esterifiye olmamış yağ asitlerinin konsantrasyonunda artış ve aşırı oksidatif stresin de yer aldığı, enerji substrat metabolizmasında değişikliklere neden olmaktadır.^{201,408} Göğüs ağrısı, nefes darlığı ve anksiyetenin, akut MI başlangıcındaki adrenerjik tonüste strese bağlı bir artışa neden olduğu sırada, bu metabolik faktörler daha da güçlenmektedir. Diyabetli hastalarda genellikle yaygın ve difüz KAH, vazodilatasyon yedeğinde azalma, fibrinolitik etkinlikte azalma, trombosit agregabilitesinde artış, otonom disfonksiyon ve olasılıkla diyabetik kardiyomyopati vardır (ayrıntılar için, bu kılavuzun tam metninde bulunan fizyopatoloji başlıklı bölüme bakınız) ve tedavi seçiminde bu faktörlerin hepsi dikkate alınmalıdır. Uzun vadede, bozulmuş glukoz toleransı da etki gösteriyor olabilir. Tip 2 diyabette açlık kan glukozu ya da glikozillenmiş hemoglobin (HbA_{1c}) olarak ölçülen metabolik kontrol, gelecekteki koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörüdür. Ayrıca başvuru sırasında yüksek kan basıncı düzeyi, diyabet bulunan ve bulunmayan hastaların hastanedeki ve uzun vadeli mortalitesi açısından güçlü bir tahmin etmenidir.^{327,409,411}

Tedavi ilkeleri

Birkaç kayıt çalışması, diyabetli hastaların, kanıtlara dayalı tedavi ve koroner girişimler açısından diyabetli olmayan hastalar kadar iyi tedavi edilmediğini göstermiştir.^{324,404} Özellikle, heparinlerin, trombolitik ilaçların ve koroner girişimlerin daha az yapıldığı izlenimi edinilmektedir. Bunun bir açıklaması, diyabetli hastalarda otonom nöropatinin sonucu olarak koroner iskeminin tipik semptomlarının bulunmaması olabilir. Bildirilen sessiz iskemi prevalansı, diyabetik olmayan topluluklarda %1-4 arasındayken, diyabetlilerde %10-20'dir.²⁶⁴ Dolayısıyla, diyabetik hastalarda sessiz infarktüsler ve atipik semptomlu infarktüsler daha sıktır ve hem hastaneye başvuru süresini hem de tanı süresini uzatarak, yeterli tedavi fırsatlarını sınırlandırır. Başka bir olası neden, diyabetik hastaların daha kolay zarar görebileceği düşüncesiyle, bu hastalığın, belli tedavi yöntemleri için görece kontrendikasyon kabul edilmesidir. Yine de, erken koroner anjiyografi ve mümkünse revaskülarizasyonu da kapsayan, kanıtlara dayalı koroner tedavisi, diyabetli hastalarda da en az diyabetli olmayanlar kadar etkilidir ve yan etkilerde artış bulunduğuna ilişkin kanıt yoktur.

Risk katmanlandırılması

AKS ile birlikte, eskiden beri olduğu bilinen veya bilinmeyen DM bulunan hastalar, daha sonraki komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Uzun vadeli hedeflerin anahatlarını belirlemek ve özgül riskleri saptamak için geniş kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapılması önemlidir.^{415,416} Bu kapsam içinde şunlar yer alır: (i) anamnezle birlikte periferik, renal ve serebrovasküler hastalık işaretlerinin ayrıntılarıyla değerlendirilmesi; (ii) kan yağları, kan basıncı, sigara ve yaşam tarzına ilişkin özellikler gibi risk faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi; (iii) otonom işlev bozukluğunun özellikle üzerinde durularak, kalp yetersizliği, hipotansiyon ve aritmi riski gibi klinik risk tahmin etmenlerinin değerlendirilmesi; (iv) ST segment izlenmesi, egzersiz testi, stres ekokardiyografisi ya da miyokardiyal sintigrafi (hasta ve klinik koşullar için hangi yöntem uygunsu); (v) eko-Doppler ve/veya manyetik rezonans görüntülemesiyle, miyokard canlılığının ve sol ventrikül işlevinin değerlendirilmesi. Diyabetik hastalarda iskeminin saptanmasında egzersiz testi, stres ekokardiyografisi ya da miyokard sintigrafisinin güvenilirliği (duyarlılık/özgüllük) özellikle dikkat edilmesi gereken bir konudur. Karıştırıcı etmenler arasında, otonom işlev bozukluğuna bağlı yüksek ağrı eşiği, koroner arter hastalığının çok damarı tutan özellikte olması, başlangıçtaki elektrokardiyografik anormallikler, diyabetik hastalarda egzersiz performansı bozukluğunun yaygın oluşu, periferik arter hastalığının da birlikte bulunması, birden çok sayıda ilaç kullanımını sayılabilir. Bu bağlamda, dikkatli bir klinik değerlendirme ve laboratuvar sonuçlarının odaklanarak değerlendirilmesi, özellikle önemlidir.

Tedavi hedefleri

Miyokard işlevlerini koruma ve optimal düzeye çıkarma, tehlikeli plakların istikrar kazanmasını sağlama, tromboz oluşturu etkinlik artışını kontrol altına alarak olayların tekrarlamasını önleme ve aterosklerotik lezyonların ilerlemesine karşı etkiye bulunabilmek için mevcut tedavi seçenekleri *Tablo 12*'de özetlenmiştir.^{417,418} İkincil korunma için kanıta dayanan tavsiyeler, genel olarak, diyabeti olan ve olmayan hastalar için birbiriyle aynıdır. Hatta diyabetli hasta kategorisinde tedavi stratejisi, çok daha yoğun olmalıdır. Mutlak risk daha yüksek olduğundan, diyabetli hastalarda, eşit miktarda risk azalması, bir yaşamı kurtarmak ya da tanımlanmış bir son noktasını önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı, diyabetli olmayanlardankinden daha düşüktür.

Tablo 12 Biriken kanıtlara göre tedavi seçenekleri

Revaskülarizasyon
Anti-iskemik ilaç
Antitrombositer ilaçlar
Antitrombin ilaçlar
Aşağıda belirtilenlerle ikincil korunma
Beslenme ve fiziksel etkinlikler dahil olmak üzere yaşam tarzı alışkanlıkları
Sigaranın bırakılması
Renin-angiotensin sisteminin bloke edilmesi
Kan basıncı kontrolü
Lipid düşürücü ilaç
Kan glukoz kontrolü

Tablo 13 Diyabet ve KAH bulunan hastalar için tavsiye edilen tedavi hedefleri (Avrupa Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır¹⁹)

Kan basıncı (sistolik/diyastolik; mmHg)	<130/80
Böbrek hastalığı varlığında, >1 g/24 saat proteinüri	<125/75
Glisemik kontrol ⁴⁴⁵	
HbA _{1c} (%) ^a	≤6.5
Venöz plazmada glukoz olarak ifade edilen mmol/L (mg/dL)	
Açlık	<6.0 (108)
Postprandiyal (tepe)	<7.5 (135) tip 2 diyabet 7.5-9.0 (135-160) tip 1 diyabet
mmol/L (mg/dL) olarak ifade edilen lipid profili	
Total kolesterol	<4.5 (175)
LDL kolesterolü	≤1.8 (70)
HDL kolesterolü	
Erkek	>1.0 (40)
Kadın	>1.2 (>46)
Trigliseridler ^b	<1.7 (<150)
TK/HDL ^b	<3
Sigaranın bırakılması	Zorunlu
Düzenli fiziksel etkinlik (dakika/gün)	>30-45
Vücut ağırlığı kontrolü	
VKİ (kg/m ²)	<25
Kilo fazlalığı durumunda kilo verilmesi (%)	10
Bel (optimum; etnik kökene özgü; cm)	
Erkek	<94
Kadın	<80
Beslenme alışkanlıkları	
Tuz alımı (g/gün)	<6
Yağ alımı (diyetle alınan enerjinin %'si)	
Doymuş	<10
Trans-yağ	<2
Çoklu doymamış n-6	4-8
Çoklu doymamış n-3	2 g/gün linolenik asit ve 200 mg/gün çok uzun zincirli yağ asitleri

TK, total kolesterol.

^aDCCT'ye göre standartlaştırılmış, Avrupa'daki bazı ulusal standartlar için yeniden hesaplama formülü.¹⁹⁶^bTedaviye kılavuzluk için tavsiye edilmez ama metabolik/risk değerlendirmesi için tavsiye edilmektedir.

Önemli tedavi hedefleri *Tablo 13*'te anahatlarıyla belirtilmiş, yeni kılavuzlar ve görüş birliği belgelerinden kanıtlara dayanılarak ikincil korunma konusundaki tavsiyeler de özetlenmiştir.^{130,419-421}

Özgül tedavi

Tromboliz

Yüzde 10'unda diyabet öyküsü bulunan 43 343 hastayı kapsayan bir meta-analiz, trombolitik tedaviyle kurtarılan yaşam sayısının, diyabetik kohortta tedavi edilen 1000 kişide 37, DM'li olmayan kohortta 15 olduğunu ortaya çıkartmıştır.⁴²² Buna göre, diyabetik kohortta risk daha yüksek olduğundan, bir yaşamı kurtarmak için tedavi edilmesi gereken sayı daha

düşüktür ve bu da diyabetiklerde, diyabetli olmayan hastalara göre trombolitik tedaviden daha büyük mutlak yarar sağlandığı anlamına gelmektedir. Diyabetik hastalarda göz ya da serebral kanama riski daha yüksek olduğu için trombolizin kontrendike olduğu düşüncesi bir efsaneden ibarettir.

Erken revaskülarizasyon

ST yükselmesi bulunan ve bulunmayan MI'den sonraki 14 gün içinde yapılan revaskülarizasyon, diyabet bulunmayan hastalarda bir yıllık mortaliteyi %53, diyabetlilerde ise %64 oranında azaltmıştır (%15'e %5; RO 0.36; %95 GA 0.22-0.61).^{424,425} FRISC-II çalışmasında, kararsız angina ya da ST yükselmesi olmayan infarktüs geçiren diyabetli hastalarda erken girişimsel reperfüzyon stratejisi, ölüm veya miyokardiyal reinfarktüs birleşik son noktasında %29.9'dan %20.6'ya önemli boyutta azalmayla sonuçlanmıştır (olasılık oranı [OO] 0.61; %95 GA: 0.36-0.54).⁴⁰⁵ Erken girişimsel stratejinin görece etkisi, diyabeti olan ve olmayan hastalarda aynı boyutta bulunmuştur. Bu, diyabetli hastalarda mutlak risk anlamı derecede daha yüksek olduğundan, görece yararın diyabetlilerde, diyabetli olmayan hastalardan önemli ölçüde daha fazla olduğu anlamına gelmektedir. Bir ölüm ya da MI önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı, diyabetiklerde 11, diyabetli olmayanlarda 32'dir.

Perkütan koroner girişim (PKG) ile koroner arter bypass ameliyatı (KABG) arasındaki seçim konusuna, bu bölümde, ileride değinilecektir.

Anti-iskemik ilaçlar

Beta blokajı

Büyük ölçüde altgrup analizlerine dayanmakla birlikte, β-blokerlerin yararlı etkilerinin fizyopatolojik olarak güçlü bir temelle oturması nedeniyle, MI geçiren diyabetli hastalarda serbest β-bloker (BB) kullanımı savunulmaktadır. Freemantle ve arkadaşlarının yaptığı, 1966 ile 1997 arasında yayımlanmış bilimsel raporların bir incelemesinde belirtildiği gibi, miyokard infarktüsünden sonra β-blokerlerle yapılan tedavi, genel mortalitede azalmayla sonuçlanmaktadır.⁴²⁶ Bu meta-analizde toplam mortalite azalması %23'tür (GA: %15-31) ve iki yıl boyunca bir yaşam kurtarmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısının 42 olduğu anlamına gelmektedir. BB'ler özellikle DM'li hastalarda infarktüstten sonraki mortaliteyi ve yeni infarktüsleri azaltmada etkilidir.⁴²⁷⁻⁴³² Bu durumda, AKS olan bütün diyabetli hastalarda, kontrendikasyon bulunmadıkça oral BB kullanımı tavsiye edilmektedir.^{427,428,433} Ayrıca bu hastalarda kalp yetersizliği gelişimine yatkınlık daha fazladır ve yeni çalışmalarla kalp yetersizliği bulunan hastalarda beta blokajının yararlı etkileri belgelenmiştir.^{541,543,544}

Eşzamanlı başka hastalıklar ve diyabet tedavi tipi de dikkate alınarak, farklı BB'ler arasından kişiye özel seçim yapılması uygun görünmektedir. İnsülin tedavisinde seçici beta-1 antagonistleri yeğlenebilirken, periferik arter hastalığı ya da hafif sayılır boyutta insülin direnci bulunan hastalarda karvedilol gibi alfa-1 beta adrenerjik antagonistleri daha fazla yarar sağlayabilir.⁴³⁴ Ne var ki son veriler, KAH bulunan diyabetli hastalardan hâlâ bu yaşam kurtarıcı tedavinin esirgendiğini ortaya koymaktadır.^{394,397,404}

Diğer ilaçlar

Nitratlar ve kalsiyum antagonistleri, anti-iskemik ilaçlar arasında yer alır. Yeni meta-analizlerin bunlardan herhangi birisiyle

sağkalım açısından yarar sağlandığını gösterememesiyle birlikte, ST yükselmesi bulunmayan infarktüs geçiren hastalarda diltiazemin olumlu etkileri bildirilmiştir.^{418,435} Buna göre, uzun etkili kalsiyum kanal antagonistleri ve nitratlar, genellikle tavsiye edilmemekle birlikte, BB'lerle tedavi edilmekte olan ya da BB kontrendikasyonu bulunan hastalarda semptomatik rahatlama açısından yarar sağlayabilirler.

Antitrombositler ve antitrombotik ilaçlar

Diyabetik hastalarda trombosit kökenli tromboskan A2'nin verimli bir şekilde baskılanabilmesi için özellikle yüksek aspirin dozlarına gereksinim olduğu iddia edilmiş ama doğrulanmamıştır. Arteriyel hastalık açısından yüksek risk altında olan ve aspirin, klopidogrel, dipiridamol ve glikoproteini IIb/IIIa antagonistleri şeklinde (ayrı ayrı ya da kombinasyon halinde) antitrombositler tedavi uygulanan 135 000'in üzerinde (4961'i diyabetli) hastanın incelendiği 195 çalışma, inme, MI veya vasküler ölüm riskinin ~%25 oranında azaldığını ortaya çıkarmıştır.⁴³⁶ Diyabetik hastalarda elde edilen yararlar biraz daha düşüktür. Antitrombotik çalışmacılar, optimal aspirin dozunun günde 75-150 mg arasında olduğu ve hemen etki elde edilmesi istendiğinde 150-300 mg'lık bir yükleme dozu uygulanması gerektiği sonucuna varmışlardır.

Kararsız angina ve ST yükselmesi olmayan infarktüs bulunan hastalarda, aspirinin yanına eklendiklerinde, adenosin difosfat (ADP) reseptörüne bağımlı trombosit etkinleşmesini bloke eden tienopiridinlerin (tiklopidin, klopidogrel) etkileri olumludur; kardiyovasküler ölüm, MI veya inme insidansını %11.4'ten %9.3'e düşürürler (RR 0.80; GA: 0.72-0.90).⁴³⁷ CURE çalışmasında sonlanım, akut bir koroner olaydan sonra 9-12 ay süreyle aspirinle (75-100 mg/gün) birlikte klopidogrel (75 mg/gün) kullanılmasının tavsiye edilmesiyle sonuçlanmıştır.^{418,438} Diyabet ve damar hastalığı bulunan hastalarda klopidogrel, ciddi olaylara (vasküler ölüm, reinfarktüs, inme veya tekrar hastaneye yatırılma) karşı aspirinden daha iyi korunma sağlamıştır (RO 0.87; GA: 0.77-0.88; CAPRIE).^{439,440}

ACE inhibitörleri

GISSI-3 çalışmasından bir rapor dışında, renin anjiyotensin sistemi blokerlerinin (ACE inhibitörleri) MI ile bağlantılı olarak diyabetli hastalara, diyabetli olmayanlara göre özel bir yarar sağladığı gösterilmemiştir. Bu çalışmanın bir altgrup analizinde, erken lisinopril tedavisi, diyabetli hastalarda mortaliteyi azaltırken, diyabetli olmayanlara aynı etkiyi göstermemiştir.⁴⁴¹ Kalp Sonlanımlarını Önlemenin Değerlendirilmesi (HOPE) Çalışması'nda ACE inhibitörü ramiprilin diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayları önleme olasılığı sınıanmıştır. Diyabetle birlikte önceden KVH ya da bu hastalık için bir ya da daha fazla sayıda risk faktörü bulunan toplam 3654 hasta rastgele yöntemle, diyabetin önceden belirlenmiş bir çalışma sorusu olarak kullanıldığı bir altgruba ayrılmıştır.³⁷² MI, inme ya da kardiyovasküler ölümden oluşan birleşik son noktasında %25 oranında azalma saptanmış ve bu sonlanım bileşenlerinin her birisinde ayrı ayrı açık bir azalma olduğu görülmüştür. Daha yakınlarda, Avrupa Kararlı Koroner Arter Hastalığında Perindoprille Kardiyak Olayların Azaltılması çalışmasında (EUROPA) bu bulgular, HOPE çalışmasındakinden mutlak anlamda daha düşük kardiyovasküler risk taşıyan bir topluluğu da kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Perindoprille kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma gözlemlenmiştir ve bu azalma, görece yüksek düzeyde kullanılan ikincil korunma

tedavilerinden bağımsızdır. Diyabetli hastalarda orantılı yarar, topluluk genelindekine benzer düzeydedir. Ancak diyabetlilerde olay sıklığı daha yüksek olduğundan, mutlak yarar da daha fazladır.^{442,443}

Kan basıncı kontrolü ve aralarında tek başına veya kombinasyon içinde ACE inhibitörlerinin de yer aldığı çeşitli ilaçların kullanımına, kardiyovasküler riski düşürmeye yönelik tedaviler arasında, bu bölümün başka yerinde değinilmiştir.

Lipid düşürücü ilaçlar

Lipid düşürücü tedavi kullanımını, bu kılavuzun başka bir bölümünde ele alınmaktadır.

Metabolik destek ve kontrol

Akut MI sırasında yoğun metabolik kontrolün yarar sağlama-sının birkaç nedeni vardır. Birisi, miyokardiyal metabolizmayı FFA'ların beta oksidasyonundan, daha az enerji tüketen glukoz harcamaya yönlendirmesidir. Bu etkiyi sağlamanın bir yolu, insülin ve glukoz infüzyonu yapmaktır. Yoğun insüline dayalı glukoz kontrolü tedavisi de trombosit işlevlerini iyileştirme, bozulmuş lipoprotein kalıbını düzeltme ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 etkinliğini azaltarak, spontan fibrinolizi iyileştirme potansiyeline sahiptir. Akut ve/veya kronik metabolik kontrol kavramı, iki DIGAMI çalışmasında sınıanmıştır. Birinci DIGAMI çalışmasına diyabet ve akut MI bulunan 620 hasta rastgele yöntemle bir kontrol grubu ve MI'den sonraki ilk 24 saatte insülin-glukoz infüzyonuna başlanan yoğun insülin tedavisi grubuna ayrılmıştır.³²³ Ortalama 3.4 yıllık uzun süreli izlemede, yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta %11'lik mutlak mortalite azalması saptanması, tedavi uygulanan her 9 hasta için bir yaşam kurtarıldığı anlamına gelmektedir.⁴⁰⁹ Özellikle dikkat çekici olan bir bulgu, önceden insülin tedavisi yapılmayan ve görece düşük risk taşıyan hastaların en büyük yararı elde etmiş olmasıdır. Metabolik kontrolde olumlu yönde gelişme ölçüsü olarak kullanılan HbA_{1c}, bu hasta grubunda ortalama %1.4 azalmıştır. Başvuru sırasındaki glukoz düzeyi ile mortalite arasındaki iyi bilinen epidemiyolojik ilişkinin, yalnızca kontrol grubundaki hastalarda gözlemlenebilmesi, peri-infarktüs döneminde yerinde metabolik tedavi uygulanmasının, başvuru sırasında yüksek kan glukoz düzeyinin zararlı etkisini hafiflettiğini göstermektedir.³²³

İkinci DIGAMI çalışması, tip 2 diyabet bulunan ve akut MI'den kuşkulanan 1253 hastada, akut insülin-glukoz infüzyonundan sonra insüline dayalı uzun süreli glukoz kontrolü, insülin-glukoz infüzyonundan sonra standart glukoz kontrolü ve yerel uygulamalara göre rutin metabolik tedavi uygulanan üç tedavi protokolünü karşılaştırmıştır.³²⁶ Bu çalışma, tip 2 diyabet bulunan hastalarda MI'den sonra uzun süreli yoğun insülin tedavisi stratejisinin sağkalımı olumlu yönde etkilediğini doğrulamamış ve tedaviye insülin-glukoz infüzyonuyla başlamanın, geleneksel tedaviden üstün olduğunu göstermemiştir. Ancak glukoz kontrolü hastaneye başvuru sırasında DIGAMI 1'dekinden daha iyidir ve üç glukoz tedavi stratejisi uzun vadede önemli boyutta farklı glukoz kontrolüyle sonuçlanmamıştır. Hatta insülin tedavisi grubunda hedef glukoz düzeylerine erişilememiş ve öteki iki grupta da beklenenden daha iyi bulunmuştur. Benzer derecede glukoz düzenlenmesi sağlandığında, tek başına insülinin prognozu herhangi bir başka glukoz düşürücü ilaç kombinasyonundan daha fazla iyileştirmede izlenimi edinilmiştir. DIGAMI 2 çalışması, glukoz düzeyinin tip 2 diyabetli hastalarda MI'den sonra uzun süreli morta-

lite için güçlü ve bağımsız bir tahmin etmeni olduğunu doğrulanmış, güncelleştirilmiş plazma glukozunda 3 mmol/L'lik bir artışın mortalitede %20'lik bir yükselmeye sonuçlandığını göstermiştir.

Estudios Cardiológicos Latinoamerica (ECLA) çalışmasında 400 hasta incelenmiş ve glukoz-insülin-potasyum tedavisi uygulanan hastalarda, majör ve minör hastane olaylarında anlamlı olmayan bir azalma eğilimi saptanmıştır.⁴¹¹ Kısa süre önce yapılan CREATE-ECLA çalışmasında akut ST yükselmeli infarktüs geçiren ve %18'inde tip 2 diyabet bulunan 20 000'in üzerinde hasta, rastgele yöntemle, yüksek dozda glukoz-insülin-potasyum ya da standart tedavi gruplarına ayrılmıştır. Genel sonuç, glukoz-insülin-potasyum tedavisinin mortaliteyi etkilemediği şeklindedir.⁴⁴⁴ Bu çalışmalardan hiçbirinin saf diyabetli bir topluluk hedeflemediği ya da sadece kan glukozunu normalleştirmeyi amaçlamadığı vurgulanmalıdır. Aslında CREATE-ECLA çalışmasında, kan glukoz düzeylerinde önemli ölçüde yükselme olmuştur ve bu durum, sonuçların ne olumlu ne de olumsuz olmasına katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmanın çok istikrarlı olan sonuçları, glukoz-insülin-potasyum ile akut metabolik girişimin, kan glukozunu normalleştirme amacıyla kullanılmadıkça, akut MI geçiren hastaların güncel tedavisinde yeri olmadığını kuvvetle düşündürmektedir. Öte yandan ve bu kılavuzun başka bölümlerinde ayrıntılı bir şekilde ele alındığı gibi, "normal" bir glukoz düzeyi (4.5-6.1 mmol/L; 80-110 mg/dL) hedefleyen bir Belçika cerrahi yoğun bakım birimi (ICU) çalışmasında, aktif tedavi uygulanan bir grupta, mortalitede önemli ölçüde düşüş olduğu gösterilmiştir.⁴⁴⁵

Eldeki bilgiler, akut MI için hastaneye başvuran ve kan glukoz düzeyleri önemli ölçüde yüksek olan diyabetli hastalarda olabildiğince kısa sürede normoglisemi elde etmek için insülin infüzyonuyla glukoz kontrolüne başlanmasını desteklemektedir. Görece normal glukoz düzeyleriyle hastaneye gelen hastalarda oral glukoz düşürücü ilaçlar kullanılabilir. Hem epidemiyolojik veriler hem de yeni çalışmalar, izlemede sıkı glukoz kontrolünü sürdürmenin yararlı olduğunu desteklemektedir. Bu hedefe erişmek için başvurulacak tedavi kapsamı içinde diyet, yaşam tarzı stratejileri, oral ilaçlar ve insülin bulunmaktadır. Hangi farmakolojik tedavinin en iyi cevabı sağlayacağı konusunda kesin bir yanıt bulunmadığından, nihai karar, hastanın da görüşünü alacak olan hastadan sorumlu hekime bağlıdır. En önemlisi, uzun vadeli glukoz kontrolü üzerindeki etkinin izlenmesi ve hedeflerin olabildiğince normale yakın tutulmasıdır.

Diyabet ve koroner revaskülarizasyon

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Diyabetli hastalarda revaskülarizasyonla ilgili tedavi kararlarında, koroner arter bypass ameliyatı perkütan girişimin önünde tutulmalıdır	IIa	A
Diyabetli bir hastada elektif PKG sırasında glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri endikedir	I	B
Diyabetli hastalara PKG ile stent yerleştirilmesi yapıldığında, ilaç salımlı stentler (DES) kullanılmalıdır	IIa	B
Akut MI geçiren diyabetli bir hastada primer PKG tercih edilen mekanik reperfüzyon için ilk sırada revaskülarizasyon yöntemidir	I	A

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

Kararlı ya da kararsız koroner sendromları bulunan, asemptomatik hastalarda, ST yükselmesi olan MI, AKS ve ani kardiyak ölümün önlenmesine dek uzanan, yani iskemik kalp hastalığının bütün spektrumunu kapsayan durumlarda revaskülarizasyon işlemleri endike olabilir. Diyabetli hastalarda KABG'den sonra mortalite ve morbidite, diyabetik olmayanlardan daha yüksekse de, aynı durum PKG uygulanan hastalar için de geçerlidir.⁴⁸⁸⁻⁴⁹⁰ Revaskülarizasyondan sonra glukometabolik kontrolün etkisi (insülin veya oral ilaçlar) hâlâ açıkça bilinmemektedir.

Cerrahi girişim ya da perkütan girişim

Revaskülarizasyon yöntemi olarak PKG ile bypass ameliyatının etkililiği, birkaç rastgele yöntemli, kontrollü çalışmada karşılaştırılmıştır. Daha sonra, stent kullanılmaya başlandığında, bu yeni perkütan teknoloji ile birden çok sayıda damarda KAH varken uygulanan KABG karşılaştırmaları yapılmıştır.⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁷

BARI'nın, diyabet ve çok damar hastalığı bulunan hastalara ilişkin *post hoc* altgrup analizinde, PKG ile tedavi edilenlerde prognoz, KABG yapılanlardan daha az olumlu bulunması, önemli derecede kaygı yaratmıştır (Tablo 14).^{458,496} BARI'daki hasta topluluğunun genelinde yedi yıllık sağkalım, cerrahi tedavi uygulananlarda %84.4, PKG uygulananlarda ise %80.9'dur ($P=0.043$). Diyabetli hastalardaki aynı oranlar ise sırasıyla, %76.4 ve %55.7'dir ($P=0.001$).

Bu, iki grup arasındaki anlamlı olmayan tedavi farkının, PKG uygulanan diyabetli hastalarla sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca BARI'daki sağkalım farkı, sadece, en az bir tane arteria mammaria interna grefti kullanılan diyabetli hastalarla sınırlıdır.⁴⁵⁹ BARI, diyabetli hastalar üzerinde odaklanılmak üzere tasarlanmamıştır. Ancak BARI'nın yarattığı, çok damar hastalığı bulunan ve PKG uygulanan diyabetli hastalarda uzun vadeli prognoz daha kötü olabileceğine ilişkin kuşkular, ardışık revaskülarizasyon işlemlerini içeren büyük boyutlu bir kayıt çalışmasında doğrulanmıştır.⁴⁷⁹ BARI çalışmasına seçilmeye uygun hastalar, rastgele yöntem kullanılmadan bir kayıt çalışmasına alınmıştır. Bu hastalara yapılan revaskülarizasyon işlemi, hastalar ile hekimlerin seçimine bırakılmıştır. Söz konusu BARI kayıt çalışmasında, öncekine benzeyen mortalite farklılıkları gözlemlenmemiştir (Tablo 14).^{456,460} Ayrıca, balonla anjiyoplasti döneminde yapılan üç başka çalışma, PKG uygulanan diyabetli hastalara ilişkin BARI sonuçlarını doğrulayamamıştır: bunlar RITA-1, CABRI ve EAST çalışmalarıdır (Tablo 14).⁴⁷¹⁻⁴⁷³ Angina ile birlikte Ameliyata Bağlı Son Derece Ciddi Mortalitenin Değerlendirilmesi (AWESOME) çalışmasına yalnızca kararsız angina ve yüksek cerrahi risk taşıyan hastalar rastgele yöntemle alınmıştır. PKG grubunda hastaların %54'üne stent takılmış, %11'ine glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri verilmiştir.⁴⁷⁷

Tablo 14 Diyabet ve çok damar hastalığı için revaskülarizasyonu değerlendiren çalışmalar

Çalışma	Hastalar (n)	İzleme (yıl)	Mortalite (%)		P değeri
			KABG	PKG	
BARI ⁴⁵⁸	353	7	23.6	44.3	<0.001
CABRI ⁴⁷¹	124	4	12.5	22.6	AD
EAST ⁴⁷²	59	8	24.5	39.9	AD
BARI kayıt çalışması ⁴⁶⁰	339	5	14.9	14.4	AD

Tablo 15 Stent çağında çok damar hastalığı bulunan diyabetli hastalarda revaskülarizasyon

Çalışma	Hastalar (n)	İzleme (yıl)	Mortalite (%)		Revaskülarizasyon (%)		Mortalite P değeri
			KABG	PKG	KABG	PKG	
ARTS ⁴⁷⁴	208	3	4.2	7.1	8.4	41.1	0.39
SoS ⁴⁷⁶	150	1	0.8	2.5			AD
AWESOME ⁴⁷⁷	144	5	34	26			0.27

Bu çalışmaların yarattığı ortak izlenim; sağkalımın farklı olmadığı, ancak diyabetli hastalarda revaskülarizasyonun tekrarlanma insidansının önemli ölçüde daha yüksek ve bu hasta kategorisinde restenozun hâlâ önemli bir sorun oluşturduğu şeklindedir (Tablo 14 ve 15).

Yardımcı tedavi

Değinen bütün çalışmalar yine de, diyabet ve çok damar hastalığı bulunan hastalarda PKG ile mi, yoksa KABG ile mi revaskülarizasyon yapılması gerektiği sorusuna yanıt vermemektedir.

Stentler ve daha sonra da ilaç salımlı stentler (DES), diyabetli hastalarda sonlanımı olumlu yönde değiştirdikleri için sevinçle karşılanmıştır. Sonuçlar umut verici olmakla birlikte, bu hasta kategorisinde, subakut stent trombozu, tekrar daralma ve uzun süredeki sonlanımı sorgulayan sadece bir küçük boyutlu çalışma yapılmıştır; eldeki öteki veriler ise stent ve DES üzerine yapılan daha büyük boyutlu çalışmalarda hasta altgruplarıyla ilgilidir.^{457,462,480-482} Birkaç klinik çalışmada, diyabetik altgruplarda DES ile çıplak metal stentleri karşılaştıran yeni bir meta-analiz, DES'in birinci izleme yılında yeniden daralma görece riskinde %80 oranında azalmayla ilişkili olduğunu ortaya çıkartmıştır.⁴⁸³ Çok damar hastalığı bulunan diyabetli hastalarda optimal revaskülarizasyon stratejisini belirlemek için, kuşkusuz gelecekte DES ile koroner arter bypass ameliyatını karşılaştıran klinik çalışmalara gerek olacaktır.

Güçlü trombosit glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri, diyabetik hastalarda girişim sırasında uygulandıklarında, PKG'den sonraki sonlanımı olumlu yönde etkilemektedir. Absiksimab ile yapılan üç rastgele yöntemli çalışmada, bir yıl sonra mortalitede %44 oranında azalma olması, bu ilaçların PKG geçiren bütün diyabetli hastalarda endike olduğunu düşündürmektedir.⁴⁸² Klopidoğrel gibi adenoazin-difosfat (ADP) reseptör antagonistleri (tienopiridinler), başta diyabetli hastalar için olmak üzere, stent yerleştirildikten sonra hem erken hem de geç trombotik komplikasyonları önleyebilmektedir.⁴³⁸

Diyabetli hastalarda revaskülarizasyondan sonra daha az olumlu sonlanımdan, aterosklerotik hastalığın ilerleyici doğası, belirgin endotelial işlev bozukluğu, trombosit ve pıhtılaşma anormallikleri sorumludur. Ek tedaviler bu özgül hastalıklara odaklanmalı ve birlikte bulunan başka hastalıklar ile risk faktörlerine özellikle önem verilmelidir. Ancak bu önlemlerin revaskülarizasyon girişimlerinden sonra sonlanımı etkileyip etkilemeyeceğini gösterecek, rastgele yöntemli çalışma yapılmamıştır. Ayrıca, glisemik kontrolü iyileştirmenin PKG'den sonra tekrar daralma insidansını azaltıp azaltmayacağı ya da KABG'den sonra bypass greflerinin açık kalma süresini uzatmayacağına ilişkin hiç veri bulunmamaktadır. Diyabetin genel olarak, hekimlerin tıbbi tedaviyi ya da revaskülarizasyon tedavisini yeğlemesinde artışla ilişkili olup olmadığı, koroner revaskülarizasyon üzerine Avrupa Kalp Tarama Çalışması'nda

araştırılmıştır. Çok geniş bir yelpazeye yayılmış Avrupa tıp uygulamalarında, diyabet, kararlı koroner hastalığında tedavi kararlarını belirleyen etmenler arasında bulunmamıştır.⁴⁹⁰ Ancak PKG ile tedavi edilen hastalarda revaskülarizasyonu tekrarlama insidansının daha yüksek olduğu her zaman dikkate alınmalıdır. AKS ile başvuran hastalardaki klinik özellikler, kararlı klinik sendromlulardan farklı olmakla birlikte, genel kanı, revaskülarizasyon şekline ilişkin yaklaşımın aynı olması gerektiği yönündedir.⁴⁹¹

Mİ'de revaskülarizasyon ve reperfüzyon

Diyabet ya da hiperglisemi bulunan hastalar, Mİ için kullanılan birkaç tedavi stratejisine farklı yanıt verebilmektedir.^{400,492-494} ST segment yükselmeli Mİ geçiren hastalarda tromboliz, diyabetli hastalarda daha az etkili gibi görünmektedir.⁴⁹⁵ Genel olarak, gittikçe artan kanıtlar, ST segment yükselmeli Mİ'de reperfüzyon tedavisi olarak primer PKG'nin trombolize yeğlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.⁴⁹⁶⁻⁴⁹⁸ Aynı durumun diyabetli hastalar için de söz konusu olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Yine de, aralarında diyabetik hastaların da yer aldığı, yüksek riskli hastalarda seçilecek tedavinin primer PKG olduğu ileri sürülmüştür.^{496,497} Tromboliz diyabetli hastalarda daha az yararlıdır ama daha yaygın KAH, daha küçük referans çapları ve daha yüksek tekrar daralma oranları nedeniyle primer PKG ile revaskülarizasyon ve reperfüzyon da daha az yararlı olabilir.^{499,500} ST segmentte normale dönme ve miyokardiyal kızarma derecesiyle değerlendirildiğinde, DM'li hastalarda ST segment yükselmeli Mİ ve miyokardiyal reperfüzyondan sonra sonlanım olumsuz çıkmaktadır; diyabet olmayan hastalara göre birincil anjiyoplastiden sonra ST segmentte tam normale dönmeme ve miyokardiyal kızarmada azalma belirlenmektedir.⁴⁰⁰

Diyabetli hastalardan ST segment yükselmeli Mİ geçirenlerin sayısı fazla ve bunlarda prognoz kötü olduğundan, diyabetik hastalarda optimal reperfüzyon yönteminin belirlenmesi klinik açıdan çok önemlidir.^{395,501} On bir rastgele yöntemli çalışmada yer alan diyabetli hastalarla yapılan bir meta-analiz, primer PKG ile tedavi edilenlerde, trombolitik tedavi yapılanlara göre sağkalım açısından daha fazla yarar sağlandığını göstermiştir.^{497,498} Bu bulgular, iki başka çalışma tarafından da doğrulanmıştır.^{502,503}

ST segment yükselmeli Mİ koşullarında kalp cerrahisi, yalnızca, koroner anatomi perkütan girişime uygun olmadığına, perkütan girişim başarısızlıkla sonuçlandığında ve risk altındaki miyokard alanı geniş olduğu ya da mekanik komplikasyonlar ortaya çıktığında endikedir.

Çözüme kavuşmayan konular

Diyabet ve KAH bulunan hastalarda hem PKG'nin hem de KABG'nin tedavi seçenekleri arasında yer almasıyla birlikte, birinin ötekine karşı yeğlenmesi gerekip gerekmediği henüz

belirlenmemiştir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda, diyabetli hasta altgrupları yer almaktadır, ancak bu çalışmalar özellikle diyabetli hastalara yönelik olarak yapılmamıştır. Ayrıca, yeğlenecek tedavi yönteminin KABG mi, hibrid revaskülarizasyon işlemleri mi, yoksa PKG mi olduğu sorusuna yanıtı, ancak diyabetik hastaları rastgele yonteme göre modern revaskülarizasyon tekniklerinin uygulandığı gruplara ayıran çalışmalar bulabilir. Aterosklerotik tutulumun yaygınlığı, diyabet tipi, perkütan girişime uygunluk, klinik tablo, kronik tam tıkanma varlığı, lezyon morfolojisi ve proksimal sol ön inen koroner arter tutulumu, birlikte başka hastalık bulunması ve başka etmenler, revaskülarizasyon seçeneğinin birinden ya da ötekinden özellikle yarar görece altgrupları tanımlayabilir. Bu tür çalışmalar tamamlanana dek, yön belirleyici bir sınıflandırma, son derece spekülatif sayılır.

Kalp yetersizliği ve diyabet

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzey ^b
Kalp yetersizliği semptomları bulunan veya bulunmayan, sol ventrikül işlevlerinde azalma olan diyabetli hastalarda seçilecek ilk tedavi, ACE inhibitörleridir	I	C
Anjiyotensin-II reseptör blokerlerinin kalp yetersizliğinde ACE inhibitörlerine benzeyen etkileri söz konusudur ve ACE inhibitörlerine alternatif olarak veya hatta ACE inhibitörlerinin yanına eklenerek kullanılabilirler	I	C
Metoprolol, bisoprolol ve karvedilol olarak BB'ler, kalp yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda ilk sırada kullanılacak ilaç olarak tavsiye edilmektedir	I	C
Başta kıvrım diüretikleri gelmek üzere, diüretikler, kalp yetersizliği nedeniyle sıvı yüklenmesi olan diyabetli hastaların semptomatik tedavisi için önemlidir	Ila	C
Ağır kalp yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda ACE inhibitörleri, BB'ler ve diüretiklerin yanına aldosteron antagonistleri eklenebilir	Ilb	C

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

Epidemiyolojik özellikler

Kalp yetersizliği ve glukoz anormalliklerinin prevalansı

Kalp yetersizliği prevalansı, değişik çalışmalarda biraz farklı bulunmaktadır. İsveçli erkeklerde kalp yetersizliği prevalansının %0.6-6.2 arasında olduğu ve bunun yaş ilerledikçe arttığı hesaplanmıştır. Aynı durum, Rotterdam genel nüfusu ve Reykjavik Çalışması'ndaki her iki cinsiyet için toplam kalp yetersizliği prevalansı için de geçerlidir.⁵¹⁴⁻⁵¹⁶ Diyabet ve kalp yetersizliği kombinasyonunun prevalansı hakkında bilinenler ise çok daha azdır. Diyabet ve kalp yetersizliği prevalansı üzerine en yeni ve geniş kapsamlı veriler, kalp yetersizliği ile diyabet kombinasyonu prevalansının erkeklerde %0.5 ve kadınlarda da %0.4 olduğunu ve bunun yaş ilerledikçe arttığını gösteren Reykjavik Çalışması'ndan elde edilmiştir. Kalp yetersizliği, diyabet bulunanların %12'sinde saptanırken, diyabet bulunmayanların yalnızca %3'ünde belirlenmiştir. Sonuç olarak, diyabet ile kalp yetersizliği arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır.⁵¹⁶

Kalp yetersizliği ve glukoz anormalliklerinin insidansı

İngiliz poliklinik hastalarında kalp yetersizliği insidansının, 4/1000 kişi-yıl dolaylarında olduğu ve yaşla ilerlediği bildirilmiştir. Finlandiya'dan da buna benzer veriler bildirilmiştir.^{517,518} Diyabet ile kalp yetersizliği kombinasyonunun insidansına ilişkin olarak bilgi daha azdır. Framingham çalışmasında, 18 yıllık izlemede diyabet bulunmayan hastalara göre kalp yetersizliği insidansı, diyabetli erkeklerde iki kat, diyabetli kadınlarda ise beş kat daha yüksek bulunmuş,⁵¹⁹ genel nüfustaki ileri yaştaki İtalyanlarda, kalp yetersizliği bulunanlarda diyabet insidansı yılda %9.6 olarak belirlenmiştir.⁵²⁰

Prognoz

Diyabet ile kalp yetersizliği varlığında prognoz çok kötüdür.⁵²¹ Ayrıca diyabet, iskemik kalp hastalığı nedeniyle sol ventrikül işlev bozukluğu bulunan hastalarda kardiyovasküler mortalite için ciddi bir prognostik faktördür.⁵²² Reykjavik'te, genel nüfusa göre kardiyovasküler risk faktörleri ve iskemik kalp hastalığına göre düzeltmeler yapıldıktan sonra bile, hem kalp yetersizliği hem de glukoz anormalliklerinin birlikte bulunmasıyla sağkalımın önemli ölçüde kısıldığı görülmüştür.⁵²³ Bu, diyabet ile kalp yetersizliği birlikteliğinin ciddi sonuçlarının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Tedavi

Özellikle diyabetli hastalara yönlendirilmiş, kalp yetersizliği tedavisini araştıran klinik çalışmaların sayısı, yok denecek kadar azdır. Bu nedenle, çeşitli ilaçların tedavi etkililiğiyle ilgili bilgiler, çeşitli yetersizlik çalışmalarna alınan diyabetli hasta altgruplarına dayandırılmaktadır. Bu yaklaşımın bir zayıf yönü, altgrupların her zaman diyabetik durum ve tedavi açısından iyi tanımlanmış olmayabilmesidir. Verilerin çoğu, diyabeti olan ile olmayan hastalarda birbirine benzeyen etkililiğin söz konusu olduğunu göstermektedir. Günümüzde diyabetli hastalarda kalp yetersizliğinin geleneksel tedavisi, diğer kılavuzlarda da belirtildiği gibi, diüretikler, ACE inhibitörleri ve BB'lere dayanmaktadır.^{420,506} Ayrıca diyabet ve kalp yetersizliği bulunan hastalarda çok titiz metabolik kontrolün de yararlı olması gerektiği varsayılmaktadır.⁵²⁴

ACE inhibitörleri

ACE inhibitörü kullanımı, semptomları iyileştirdiği ve mortaliteyi azalttığından, hem asemptomatik miyokard işlev bozukluğunda hem de semptomatik kalp yetersizliğinde endikedir. ACE inhibitörleri, diyabet bulunsun veya bulunmasın, orta-ağır derecede kalp yetersizliğinde yararlıdır.

Sol Ventrikül İşlev Bozukluğu Çalışmaları (SOLVD), diyabet bulunan ve bulunmayan hastalardan sol ventrikül işlevleri bozuk olanlarda enalaprilin benzer derecede etkide bulunduğunu göstermiş⁵³⁰ ve Lisinopril Tedavinin ve Sağkalımın Değerlendirilmesi (ATLAS) çalışmasında, yüksek ile düşük lisinopril dozları karşılaştırılarak, mortalitedeki azalma diyabetik grupta en az diyabetik olmayan gruptaki kadar iyi bulunmuştur.⁵³¹ Diyabetli ve glukoz düşürücü tedavi uygulanan hastalarda ACE inhibitörü tedavisine başlanmasından sonra hipoglisemi geliştiği bildirilmiştir.^{534,535} Bu nedenle, söz konusu hastalarda ACE inhibitörü tedavisinin erken evrelerinde plazma glukozunun yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Anjiyotensin-II reseptör blokerleri

Anjiyotensin reseptör blokerleri, kalp yetersizliği bulunan hastalarda morbidite ve mortaliteyi olumlu yönde değiştirme

amacıyla ACE inhibitörlerine alternatif olarak uygulanabildiği gibi, semptomatik kalp yetersizliği bulunan hastalarda ACE inhibitörleriyle kombinasyon içinde de kullanılabilir. ⁵⁰⁶ Anjiyotensin reseptör blokerlerinin kullanımı diyabet ve kalp yetersizliği bulunan hastalarda birincil derecede sınanmamış olmakla birlikte, büyük boyutlu klinik çalışmaların altgrup analizlerinde yararlı etkiler, ACE inhibitörlerine eşdeğer bulunmuştur. ⁵³⁶⁻⁵³⁸

Beta blokerler

Beta bloker kullanımı, miyokardın serbest yağ asitlerine daha az maruz kalmasını sağlayarak, tip 2 diyabetteki bu metabolik yolu değiştirmektedir. ^{539,540} Beta blokerlerin diyabet ve kalp yetersizliğindeki kullanımını özel olarak inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Büyük boyutlu kalp yetersizliği çalışmalarındaki diyabetli hasta altgruplarının analizi ise, β -blokerlerin diyabet bulunan ve bulunmayan, orta-ağır derecede kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi eşit derecede azalttığını ve semptomları iyileştirdiğini göstermiştir. Diyabetli hastalarda mortalite, diyabet bulunmayanlardan hayli yüksek olduğundan, diyabetik kohortta bir yaşam kurtarmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı da epeyce düşüktür. Diyabetli hasta altgruplarının yer aldığı klinik çalışmalarda sonlanımlara dayanılarak, şu β -blokerler, diyabet ile kalp yetersizliği olan hastalarda ilk sırada kullanılacak tedavi olarak tavsiye edilebilir: Metoprolol (MERIT-HF), Bisoprolol (CIBIS II) ve Karvedilol (COPERNICUS ve COMET). ^{432,541-545}

Diüretikler

Sıvı yüklenmesine bağlı semptomların giderilmesi için diüretik kullanılması zorunludur. Ancak bu ilaçlar nöro hormonal etkilere yol açtıklarından, aşırı derecede kullanılmamalıdır. ⁵⁰⁶ Diyabetli hastalardan oluşan kalp yetersizliği vakalarında diüretik kullanımının sonlanımına özel olarak bakan çalışma bulunmamakla birlikte, glukometabolik durumu bozabilecek diüretikler yerine kıvrım diüretiklerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. ⁵⁴⁶

Aldosteron antagonistleri

Kalp yetersizliğinin ağır tiplerinde tedaviye aldosteron antagonisti ekleme endikasyonu vardır ve böylece sağkalım süresi uzatılabilmektedir. ⁵⁴⁷ Ancak diyabet ile kalp yetersizliği bulunan hastalara aldosteron antagonisti uygulanmasına ilişkin, klinik çalışmalardan edinilmiş özgül bilgiler bulunmamaktadır. Diyabet ile kalp yetersizliği bulunan hastalarda nefropatinin pek de ender olmaması nedeniyle, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokeri kullanmaya başlandığında dikkatli olunmalı ve böbrek işlevleri yakından izlenmelidir.

Glukoz düşürücü tedavi ve metabolizmanın düzenlenmesi

İnsülin

İnsülinin temel etkisi, kan glukozunu düşürmektir; ancak insülin aynı zamanda miyokard kan akışını artırır, kalp hızını azaltır ve kalp debisinde az da olsa bir artış sağlar. ^{548,549} Diyabet ile kalp yetersizliği bulunan hastalarda insülin tedavisi halen tartışmalıdır. Miyokard işlevleri üzerinde yararlı etkileri gösterilmişse de, mortalitede artışla da ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır.

miştir. ^{540,550} Diyabet ile kalp yetersizliği bulunan hastalarda insülin tedavisinin, glukoz düşürmenin ötesinde, özgül rolünü belirlemek için daha ileri çalışmalara gerek vardır. Genel olarak, diyabet ile kalp yetersizliği bulunan hastalarda titiz bir metabolik kontrolün yararlı olacağı varsayılmakla birlikte, ⁵²⁴ bu hipotez ileriye dönük klinik çalışmalarda henüz sınanmamıştır.

Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar, diyabet tedavisinde glukoz düşürücü olarak kullanılan, insüline duyarlılaştırıcı ilaçlardır. Sıvı retansiyonu ve ona bağlı olarak kalp yetersizliği semptomlarında ağırlaşma riski nedeniyle, söz konusu ilaçların New York Kalp Birliği III-IV işlevsel sınıfta kalp yetersizliği olan hastalarda kullanımı kontrendike kabul edilmektedir. ⁵⁵² Ancak gerektiğinde, NYHA I-II sınıfta kalp yetersizliği bulunan hastalarda kullanımları denenebilir.

Metabolizma düzenleyiciler

Trimetazidin, etomoksir ve dikloroasetat gibi, miyokard metabolizmasını FFA oksidasyonundan glikolize döndürmeyi amaçlayan ilaçlar, diyabet ile miyokard işlev bozukluğu bulunan hastalarda sınanmıştır, ama yararlı oldukları gösterilmemiştir. ⁵⁵³⁻⁵⁵⁶

Aritmiler: atriyal fibrilasyon ve kalbe bağlı ani ölüm

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzey ^b
Atriyal fibrilasyon ve diyabet bulunan hastalarda, inmeden koruma amacıyla, atriyal fibrilasyon bulunan öteki hastalara da tavsiye edilen aspirin ve antikoagülan tedavisi sıkı bir şekilde uygulanmalıdır	I	C
Kontrendikasyon bulunmadıkça, diyabet ve atriyal fibrilasyon bulunan bütün hastalarda, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) 2-3 arasında olacak şekilde dozu ayarlanarak, kronik oral antikoagülan tedavisi uygulanmalıdır	IIa	C
Kalbe bağlı ani ölüme yatkınlık oluşturan değişikliklerin gelişmesini önlemek için, prediyabetik evrelerde bile glisemi kontrolü sağlanması çok önemlidir	I	C
Mikrovasküler hastalık ve nefropati, diyabetli hastalarda kalbe bağlı ani ölüm riskinde yükselmenin göstergeleridir	IIa	B

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

Diyabet, atriyal fibrilasyon ve inme riski

Diyabet ve atriyal fibrilasyon

Diyabet, atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda nadir görülen bir durum değildir. Genel tıp pratiğinde görülen atriyal fibrilasyonlu hastaların bildirildiği Etude en Activité Liberale sur le Fibrillation Auriculaire (ALFA) çalışmasında, kronik atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda diyabetlilerin oranı %13.1 bulunmuştur. Atriyal fibrilasyonla sık ilişkili bir durum olan diyabet, bu açıdan yalnızca kalp yetersizliği ve hipertansiyonun gerisinde kalmaktadır. ⁵⁶¹ Atriyal fibrilasyon insidansı üzerinde

rol oynadığı saptanan kardiyak olan ve olmayan birkaç faktör söz konusudur. Manitoba İzleme Çalışması'nda,⁵⁶² 3983 erkekte yaşa özgü atriyal fibrilasyon insidansı hesaplanmıştır. Tek değişkenli analizde, diyabet ile atriyal fibrilasyon arasında önemli boyutta bir ilişki bulunmuş ve görece risk 1.82 olarak saptanmıştır. Ancak, çok değişkenli model analizinde diyabetle ilişkinin anlamlılık taşımaması, diyabetik erkeklerde atriyal fibrilasyon riskindeki yükselmenin, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ya da kalp yetersizliği varlığına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Framingham Kalp Çalışması'nda,⁵⁶³ yaş ve diğer risk faktörlerine göre düzeltmeler yapıldıktan sonra bile, diyabet, her iki cinsiyette atriyal fibrilasyonla önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (OO erkeklerde 1.4, kadınlarda 1.6). Bu ilişkinin altında yatan mekanizmanın henüz ortaya çıkarılmamış olmasına karşılık, diyabetin atriyal fibrilasyon ortaya çıkışını kolaylaştırdığı izlenimi edinilmiştir.

Diyabet ve atriyal fibrilasyonda inme riski

Atriyal fibrilasyon araştırmacılar grubu,⁵⁶⁵ atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda varfarin ya da aspirinle yapılmış beş birincil korunma çalışmasındaki kontrol gruplarını birleştirerek verileri analiz etmiştir. Bu analizin amacı, yüksek ve düşük inme riskini gösteren klinik özellikleri belirlemektir. Rastgele yöntemle gruplara ayırma sırasında, hastaların %14'ünde diyabet belirlenmiştir. Kontrol hastalarının çok değişkenli analizinde inme için tahmin etmeni olarak bulunan risk faktörleri; ileri yaş, hipertansiyon öyküsü, daha önce geçici iskemik atak (TIA) ya da inme geçirmiş olmak ve diyabetti. Özel olarak DM tanısının, 1.7'lik görece riskle, inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda atriyumdan kaynaklanan embolik olayların sıklığı, sol atriyum apendiksinde akış hızı yavaşladığında ve transözofageal ultrason incelemesinde eko kontrast bulunduğu artmaktadır.⁵⁷⁵ Atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda, aralarında diyabet, eko kontrast varlığı ya da sol atriyum apendiksindeki akış hızında yavaşlamanın da yer aldığı, bir dizi ek risk faktörü ile bir ilişki gösterilmiş olup,⁵⁷⁶ bunlar, hipertansiyon ve diyabet gibi faktörlerin karmaşık tromboembolik mekanizmaları etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Atriyal fibrilasyonda antitrombositer tedavi

Atriyal fibrilasyonda inmeden korumada antikoagülan ve antitrombositer ilaç etkililiklerini belirlemek için, 9874 hastayla yapılan 16 rastgele yöntemli klinik çalışma bir meta-analiz alınmıştır.⁵⁷⁷ Toplam 2900 hastanın incelendiği çalışmalarda, inmeden birincil ve ikincil korunmada oral antikoagülasyon etkili bulunmuş, görece riskte toplam %62'lik azalma belirlenmiştir (%95 GA 48-72). Mutlak riskte azalma birincil korunma için %2.7, ikincil korunma içinse %8.4'tür. Majör ekstrakraniyal kanama antikoagülan tedaviyle yılda %0.3 oranında artmıştır. Aspirin, inmeleri %22 oranında azaltmış (%95 GA 2-38), birincil korunmada yılda %1.5 mutlak risk azalması, ikincil korunmada yılda %2.5 azalma sağlamıştır. İki bin sekiz yüz otuz yedi hastada antikoagülan tedaviyle antitrombositer tedaviyi karşılaştıran beş çalışmada, görece riskte %36'lık (%95 GA 14-52) bir azalmayla birlikte, varfarin aspirinden daha etkili bulunmuştur. Bu etkiler, hem kalıcı hem de paroksizmal atriyal fibrilasyonda gözlemlenmiştir.

Oral antikoagülasyon en fazla, inme riski daha yüksek olanlarda yararlı olmakta, düşük riskli hastalarda ilacın riski yararına ağır basmaktadır. Sonuç olarak, antikoagülan tedaviden hangi atriyal fibrilasyonlu hastaların en fazla yarar sağlayacağını belirleyebilmek için, risk derecesinin belirlenmesi çok önemlidir.

Diyabet ve inme riski katmanlandırma cetvelleri

Atriyal fibrilasyon bulunan hastalar için değişik inme riski katmanlandırma cetvelleri önerilmiştir ve bunların çoğunda diyabet, inme için önemli bir risk faktörü olarak dikkate alınmaktadır. Hastalar yaş, önceden geçirilmiş inme veya TIA ve hipertansiyon, diyabet, KAH ve kalp yetersizliği gibi ek risk faktörleri varlığına göre düşük, orta derecede ya da yüksek risk altında kabul edilmektedir. Ancak katmanlandırma cetvelleri arasında, risk faktörü olarak diyabetin önemi konusunda farklar vardır. Atriyal fibrilasyon araştırmacıları cetvelinde⁵⁶⁵ diyabetik hastalar yaşlarından bağımsız olarak yüksek risk altında kabul edilmektedir. Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji (ACCP) cetvelinde, diyabetliler orta derecede risk altında sınıflandırılmakta ve ancak başka risk faktörü varsa yüksek riskli kabul edilmektedir;⁵⁷⁸ Atriyal Fibrilasyonda İnmeyi Önleme Çalışması III (SPATRIAL) cetvelinde ise, diyabet yer almamaktadır.⁵⁷⁹ Yeni geliştirilen iki cetvel, puanlara dayanmaktadır: CHADS2 (ad, risk faktörlerinin başharfleri birleştirilerek oluşturulmuştur: Konjestif kalp yetersizliği, Hipertansiyon, >75 yaş, Diyabet, Eski İnme veya TIA) ve Framingham cetveli.^{580,581} CHADS2'de, geçirilmiş inme veya TIA için 2 puan (addaki 2) ve öteki risk faktörlerinden her biri için birer puan verilmiştir. Framingham cetvelinde puanlama sistemi yaş (0-10 puan), cinsiyet (kadınlara 6 puan, erkeklere 0 puan), kan basıncı (0-4 puan), DM (4 puan) ve geçirilmiş inme ya da TIA (6 puan) üzerine kurulmuştur. İleriye dönük bir kohort çalışması, antitrombositer tedavi üzerine yapılmış çokmerkezli beş çalışmadan aspirin verilen ve valvüler olmayan atriyal fibrilasyon bulunan 2580 hastaya ait verileri birleştirerek, bu beş inme riski katmanlandırma cetvelinin tahmin doğruluğunu sınamıştır.⁵⁸² Bütün cetveller inme tahmini sağlamış, ancak düşük ve yüksek risk gruplarına sokulan hasta sayıları birbirinden önemli derecede farklı bulunmuştur. Önceden serebral iskemide bulunan atriyal fibrilasyonlu hastalar beş cetvelde de yüksek riskli olarak tanımlanmış ve ayrıca hepsinde düşük riskli hastalar saptanmıştır. Ancak sadece CHADS2, inme riski yüksek olan birincil korunma hastalarını başarıyla belirlemiştir. Bu cetvelde diyabetin riski belirlemede önemli bir katkısı olduğu önemle belirtilmelidir. Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği/Avrupa Kardiyoloji Derneği (ACC/AHA/ESC) görev grubu, 2006 atriyal fibrilasyon kılavuzunda,⁵⁸³ diyabet; >75 yaş, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve <%35 ejeksiyon fraksiyonuyla birlikte, orta düzeyde risk faktörü olarak sınıflandırılmıştır.

Diyabetik hastalarda antitrombositer tedavi

Hem 2006 AHA/ACC/ESC atriyal fibrilasyon kılavuzu⁵⁸³ hem de Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji,⁵⁸⁴ kontrendikasyon bulunanlar dışında, atriyal fibrilasyonu olan bütün hastalarda antitrombositer tedavi uygulanmasını tavsiye etmektedir. Antitrombositer ilaç seçimi görece risk ve bireysel hasta yararına dayandırılmalı, çeşitli tedavi yön-

temlerinde inme ve kanama için mutlak risk dikkate alınmalıdır. Daha önce inme veya TIA geçirmiş olan kalıcı ya da paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda, yaş ve başka risk faktörü varlığından bağımsız olarak, INR'nin 2.0-3.0 arasında tutulduğu antikoagülan tedavi endikasyonu vardır. Ayrıca tromboembolizm için birden çok sayıda, içlerinden birisi de diyabet olan, orta derecede risk faktörlü hastalara da antikoagülan tedavi uygulanmalıdır. Kanama bakımından daha yüksek risk taşıdıkları düşünülen (örneğin >75 yaşındaki) ama oral antikoagülasyona karşı açık kontrendikasyon bulunmayan hastalarda, daha düşük bir INR hedefi 2.0 (1.6-2.5) düşünülebilir.

2006 AHA/ACC/ESC kılavuzuna göre, yalnızca bir tane orta dereceli risk faktörü bulunan atriyal fibrilasyonlu hastalarda antitrombotik tedaviye ilişkin tavsiyeler, günde 81-325 mg aspirin ya da antikoagülan tedavidir. Oral antikoagülasyona karşı kontrendikasyonların bulunduğu hastalarda, başka bir seçenek olarak aspirin, günde 325 mg'lık dozda endikedir. Antikoagülan tedavi endikasyonu bulunan atriyal fibrilasyonlu bütün hastalarda tedavinin başlangıcında INR en az haftada bir, tedavi istikrar kazandığında da ayda bir ölçülmelidir.

Genel olarak, diyabet ve atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda inmeden korunmada antikoagülanların ya da aspirinin rolünü araştıran çokmerkezli ve rastgele yöntemli çalışma verileri bulunmamakla birlikte, diyabetin inme için bir risk faktörü olduğunu kabul etmek ve uygun tedavi seçiminde dikkate almak yerinde gibi görünmektedir.

Kalbe bağlı ani ölüm

Diyabette kalbe bağlı ani ölüm epidemiyolojisi

Diyabetli hastalarda MI'den sonra mortalitenin daha yüksek olduğu konusunda kuşku yoktur, ama diyabetin kalbe bağlı ani ölümleri artırıp artırmadığı konusu biraz daha tartışmalıdır ve literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı yöntembilimsel nedenlerle, ani ölümün klinik çalışmalarda son noktası olarak değerlendirilebilmesi güçtür. Birincisi, kalbe bağlı ani ölüm tanımı çalışmalar arasında önemli farklar göstermektedir. İkincisi, ölüm şekli (ani ya da ani olmayan) tanımı, özellikle de o sırada tanık olacak biri bulunmadığında, "keyfi" sayılabilir. Son olarak da, ölüm nedenini tanımlamada kullanılan yöntembilim (otopsi ya da ölüm sertifikası ya da mevcut olan herhangi bir bilgi), kalbe bağlı ani ölüm yüzdeleri arasındaki önemli farklılıkların nedeni olabilir.⁵⁸⁵ Diyabet ile kalbe bağlı ani ölüm arasındaki bağlantının araştırılmasında, değişik çalışmalarda glukoz intoleransı/diyabet tanımları da farklı olabileceğinden, yöntembilimsel güçlükler iki katına çıkar ve çeşitli çalışmalarda yer alan "diyabetik" hastaların oranını etkileyebilir. Bu noktalar göz önüne alındığında, kalbe bağlı ani ölüm için bir risk faktörü olarak diyabetin rolünü araştıran değişik çalışmaların sonuçları arasındaki uyumsuzluklar daha az şaşırtıcı gelecektir. Ancak çok uzun süre (>20 yıl) izleme yapılan büyük boyutlu hasta serilerinin, diyabet ile kalbe bağlı ani ölüm arasında pozitif bir ilişki varlığını desteklemesi ilginçtir.

Framingham çalışmasında diyabet, bütün yaşlarda, kalbe bağlı ani ölüm riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (yaklaşık dört kat) ve diyabetle ilişkili kalbe bağlı ani ölüm riski oranları kadınlarda, istikrarlı bir şekilde erkeklerdekinden daha yüksektir.⁵⁸⁶ Kadınlarda kalbe bağlı ani ölüm için risk faktö-

rü olarak diyabetin önemi üzerine yeni bir çalışma, 30-55 yaşlar arasında 121 701 kadının 22 yıl süreyle izlendiği Hemşire Sağlığı Çalışması verileriyle yapılmıştır.⁵⁸⁷ Ani ölüm ortaya çıkan kadınların hemen hepsinde en az bir tane kardiyak risk faktörü bulunsun bile, vakaların %69'unda kalbe bağlı ani ölümün kalp hastalığının ilk işareti olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. Diyabet, kalbe bağlı ani ölüm riskinde 2.5 kat artışla ilişkili bulunan hipertansiyon ve riskte 1.6 kat artışla ilişkili obezitenin yanında, kalbe bağlı ani ölüm riskinde üç kat artışla ilişkili bulunarak, çok güçlü bir risk faktörü olarak belirmiştir. Diyabetin, değişik etnik gruplarda kalbe bağlı ani ölüm görece riskini artırdığına ilişkin ilginç veriler de bulunmaktadır. Honolulu Kalp Programı⁵⁸⁸ 23 yıl boyunca izlenen orta yaşlı Japon kökenli Amerikalı erkeklerde yakınlık oluşturan bir faktör olarak diyabetin rolünü araştırmıştır. Bu çalışma, diyabet ve glukoz intoleransı bulunan kişilerde, diyabetik olmayanlara göre kalbe bağlı ani ölüm için görece riskin artmış olduğunu göstermiştir. Daha yakınlarda, Paris İleriye Dönük Çalışma araştırmacıları,⁵⁸⁹ diyabetli hastalarda, diyabetli olmayanlara göre ölümcül MI'nin değil ama kalbe bağlı ani ölüm riskinin artmış olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Birleşik Sağlık Grubu⁵⁹⁰ da, 5840 kişiyi kapsayan büyük boyutlu bir çalışma sunmuş ve diyabetin Fransızlardan oluşan bir toplulukta, kalbe bağlı ani ölüm için güçlü bir risk faktörü olduğunu desteklemiştir. Dolayısıyla, kanıtların çoğunun diyabetin kalbe bağlı ani ölüm için risk faktörü olduğu kavramını desteklediği sonucunu çıkarmak mantıklı görünmektedir.

Diyabette kalbe bağlı ani ölümün fizyopatolojisi

Diyabetik hastalarda, aralarında ventriküler fibrilasyon ve ani ölümün de yer aldığı kardiyak aritmi insidansı daha yüksektir. Bu hastalarda, elektriksel substratın zedelenabilirlik eğiliminde artışın temelindeki nedenler açıkça bilinmemektedir ve birkaç faktörün etkileşimine bağlı olabilir: diyabetli hastalarda (i) ateroskleroz ve (ii) mikrovasküler hastalık daha fazladır ve bunlar kardiyak aritmilere yakınlık oluşturan iskemi gelişimine yol açarlar; (iii) diyabetik otonom nöropati,^{592,593} diyabetik kalpte anormal refleksler ve innervasyona neden olarak elektriksel istikrarsızlık yaratabilir; (iv) diyabetik hastaların elektrokardiogramında, anormal potasyum akımlarını temsil edebilen T dalgası değişiklikleri ve QT intervalinde uzama gibi repolarizasyon anormallikleri bulunur.^{593,595} Bu nedenle, KAH, dolaysız metabolik değişiklikler, iyon kanalı anormallikleri ve otonom işlev bozukluğu gibi etmenlerin hepsinin de, diyabetik kalpte ani ölüm için bir substrat oluşturmaya katkıda bulunma olasılığı vardır.

Jouven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada,⁵⁹⁰ araştırmacılar diyabeti olan ve olmayan hastalarda kalbe bağlı ani ölüm riskinin değerlendirilmesinden uzaklaşarak, değişik glisemi dereceleri bulunan hasta gruplarında kalbe bağlı ani ölüm görece riski üzerinde odaklanmıştır. Bu çalışma, glisemi değerleri yükseldikçe kalbe bağlı ani ölüm riskinin de arttığını göstermiştir. Yaş, sigara alışkanlığı, sistolik kan basıncı, kalp hastalığı ve glukoz düşürücü tedaviye göre düzeltmeler yapıldıktan sonra, açlık dışında gliseminin 7.7-11.1 mmol/L (140-200 mg/dL) arasında olması şeklinde tanımlanan sınırda diyabetli hastalarda bile kalbe bağlı ani ölüm riski daha yüksek bulunmuştur [normoglisemik hastalarla karşılaştırıldığında olasılık oranı (OO) 1.24]. Retinopati ya da proteinüri olarak tanımlanan mikrovasküler hastalık varlığı ve cinsiyetin

erkek değil kadın olması, bütün gruplarda kalbe bağlı ani ölüm riskini yükseltmektedir. Bu çalışmanın, riskin daha önce düşünüldüğü gibi, diyabetik olanlar ile olmayanlar arasındaki karşılaştırma yaklaşımındaki gibi belli bir glukoz intoleransı eşliğiyle ilişkili olduğunu desteklemeyip, glukoz intoleransının kalbe bağlı ani ölüm riskiyle doğrudan ilişkili, sürekli bir değişken olduğu izlenimi uyandırması önemlidir. Bu durum, kardiyovasküler riskin, diyabet için, mevcut eşikten çok daha aşağıda, genellikle oldukça normal kabul edilen glukoz düzeylerinde artmaya başladığı şeklindeki günümüz anlayışına uymaktadır.⁶⁴

Framingham araştırmacıları,⁶⁰⁰ genel nüfustan büyük bir toplulukta glukoz düzeylerinin kalp hızı değişkenliği üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Başka değişkenlere göre düzeltmeler yaptıktan sonra, düşük kalp hızı değişkenliği endekslerinin plazma glukozundan etkilendiğini görmüşlerdir. Yüksek glisemik düzeylerini, daha düşük kalp hızı değişkenliği izlemiştir. Toplumda Aterosklerotik Risk (ARIC) çalışması tarafından, prediyabetik hastalarda bile otonom kardiyak işlev anormallikleri ve kalp hızı değişkenliğinde bozulma olduğuna ilişkin, buna benzer bulgular bildirilmiştir.⁶⁰¹ Bu iki çalışma, glukoz düzeylerinin, kalbin otonom kontrolünü etkileyen sürekli bir değişken olarak kabul edilmesi gerektiğini doğrulamıştır. Ne yazık ki, çalışmalar diyabetli hastalarda kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın kalbe bağlı ani ölüm için bağımsız bir tahmin etmeni olup olmadığı sorusuna yanıt vermek üzere tasarlanmamıştır. Şu anda bu zorlayıcı sorunun yanıtı verilmemiş durumdadır.

Rochester diyabetik nöropati çalışması,⁶⁰² 15 yıl süreyle izlenen 462 hastalık bir toplulukta kalbe bağlı ani ölüm için risk faktörlerini ve diyabetik otonom nöropatinin rolünü tanımlamak üzere tasarlanmıştır. Tek değişkenli analizde, aralarında ileri yaş, HDL kolesterolü, nefropati evresi, kreatinin, mikroalbuminüri ve proteinüri, geçirilmiş MI, uzamış düzeltilmiş QT (QTc), dal bloğu ve birleşik otonom ağırlık puanının da yer aldığı birçok değişken, kalbe bağlı ani ölümle istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. Nekropsi bulgularının, kalbe bağlı ani ölüm ortaya çıkanların hepsinde koroner arter ya da miyokard hastalığı işaretleri göstermesi, iki değişkenli analizde de nefropati için düzeltme yapıldıktan sonra otonom işlev bozukluğu, QTc ve HDL'nin kalbe bağlı ani ölümle anlamlı ilişkisinin ortadan kalkması ilginçtir. Genel olarak bu çalışmanın verileri, kalbe bağlı ani ölüm riskinin en önemli belirleyicilerinin, böbrek işlev bozukluğu ve aterosklerotik kalp hastalığı olduğunu, otonom nöropati ve QTc'nin kalbe bağlı ani ölüm riski için bağımsız tahmin etmeni olmadığını düşündürmektedir. Ne yazık ki bu çalışmada, çok değişkenli analizdeki parametreler arasında kalp hızı değişkenliği yer almamıştır. Dolayısıyla, diyabetli hastalarda kalbe bağlı ani ölümün bağımsız bir tahmin etmeni olarak kalp hızı değişkenliğinin değerini inceleyen sağlam veri bulunmamaktadır.

Eldeki kanıtlara dayanılarak, prediyabetik evrede bile glukoz intoleransının sağkalımı olumsuz yönde etkileyen ve kalbe bağlı ani ölüm için yatkınlık oluşturan çeşitli ilerleyici anormallikler gelişmesiyle ilişkili olduğu izlenimi edinilmiştir.

Diyabetli hastalarda kalbe bağlı ani ölümün bağımsız tahmin etmenlerinin belirlenmesi, henüz diyabetli hastalarda bu tür ölümlerin önlenmesi için risk katmanlandırma cetvelleri oluşturmanın mümkün olduğu bir evreye gelmemiştir.

Tek bir çalışmada, diyabetli hastalarda kalbe bağlı ani ölüm riskinde artışın göstergesi olarak mikrovasküler hastalık ve nefropati belirlenmiştir.

Periferik ve serebrovasküler hastalık

Periferik damar hastalığı

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Tip 2 diyabet ve KVH bulunan bütün hastalar için düşük dozda aspirin tedavisi tavsiye edilmektedir	Ila	B
Periferik damar hastalığı bulunan diyabetli hastalardan belli vakalarda, klopidogrel ya da düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi yapılması düşünülebilir	Ilb	B
Kritik ekstremitte iskemisi bulunan hastalara mümkünse revaskülarizasyon girişimi yapılmalıdır	I	B
Kritik ekstremitte iskemisi bulunan ama revaskülarizasyona uygun olmayan hastalar için bir seçenek, prostasiklin infüzyonudur	I	A

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

Çerçeve

Diyabetli hastalarda periferik damar hastalığı insidansında iki-dört kat artış vardır ve bu hastaların ~%15'inde ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksi anormaldir.⁶⁰³⁻⁶⁰⁵ Periferik damar hastalığının belirtileri aralıklı kladikasyon ve kritik ekstremitte iskemisidir. Bacakta diyabetik makro- ve mikrovasküler hastalığa bağlı olarak dolaşımın bozulması, travmaya bağlı olmayan ekstremitte amputasyonlarının en sık görülen nedenidir. Periferik damar hastalığı prevalansı yaşın ilerlemesi, diyabet süresi ve periferik nöropatiyle artış göstermektedir. Periferik nöropati, ekstremitte iskemisi semptomlarını maskeleyebilir ve hastalar ile sağlık görevlileri periferik damar hastalığı bulunduğunu fark edene kadar hastalık oldukça ilerleyebilir.

Diyabetik hastalarda periferik damar hastalığının erken tanısı, hem periferik damar hastalığında ilerlemenin önlenmesi, hem de toplam kardiyovasküler risk tahmini için önemlidir. Diyabetli hastalarda vasküler obstrüksiyonlar genellikle diyabetik olmayanlardakinden daha distal yerleşimlidir. Dolayısıyla, tipik diyabetik periferik damar hastalığı, popliteal arterlerde ya da diz altındaki damarlarda bulunur.^{606,607} Damarların media tabakasında kalsifikasyon da, diyabetik periferik damar hastalığının tipik bir özelliğidir.^{607,608}

Tanı

Periferik nöropati bulunan diyabetli hastalardaki bacak iskemisi semptomları genellikle atipik ve belirsizdir. Hasta bacaklarında ağrı hissedebileceğine, bacaklarda halsizlik ya da normal hızda yürüyememe gibi bir sıkıntı hisseder. Tanı için fizik muayene kritik derecede önemlidir. Bacakta nabızların palpasyonu ve ayakların çıplak gözle incelenmesi zorunludur. Ayak sarkıtıldığında kızarıp, yukarıya kaldırıldığında ortaya çıkan solukluk, kılların kaybolması ve distrofik ayak tırnakları, periferik iskemii işaretleridir.

Periferik damar hastalığının nesnel bir ölçüsü, ayak bileği düzeyinde arter basıncı ile en yüksek düzeydeki brakial arter basıncı arasındaki oran olarak tanımlanan, ayak bileği-brakial kan basıncı indeksi (ABI)dir. Ayak bileği-brakial kan basıncı indeksi normalde >0.9 olmalıdır. Bu ölçüm, periferik arter hastalığının erken tanısı için ve ayrıca toplam kardiyovasküler riskin daha iyi katmanlandırılması için değerlidir. <0.5 ayak bileği-brakial kan basıncı indeksi ya da ayak bileğinde <50 mmHg basınç, ayakta dolaşımda ağır derecede bozulmayı gösterir. Ayak bileği-brakial kan basıncı indeksinin 1.3'ün üzerinde olması, diyabetli hastalarda, genellikle arter duvarı media tabakasındaki, ateroskleroza bağlı olarak arter duvarlarının katılaşp esnekliğini yitirdiğinin göstergesidir.

Kritik bacak iskemisi olan bir hasta, kronik iskemik istirahat ağrısı, ülserler ve nesnel şekilde varlığı kanıtlanmış arter hastalığına bağlı gangren bulunan bir hasta olarak tanımlanmaktadır.⁶⁰⁹ Diyabetik ayakta makro-dolaşım normal olduğunda da genellikle ülserlerin bulunabileceğini unutmamak önemlidir. Bu durumda söz konusu ülserler mikro-dolaşımdaki bozukluklara bağlıdır ve aynı zamanda sık sık nöropatiden de kaynaklanıyor olabilir. Yine de, söz konusu ülserlerin, gangren ve bacak amputasyonu ile sonuçlanabildiklerinden, çok titiz bir şekilde ele alınmaları gerekir.⁶¹⁰

Damar tıkanmalarının anatomik tarifini hedefleyen ayrıntılı bir araştırma, yalnızca kan akışını düzeltmek için invaziv girişim endikasyonu bulunan hastalarda yapılmalıdır. Seçilecek yöntem, dupleks ultrasonografidir. Arteriyel anjiyografi sadece, arteriyel dolaşımı düzeltmek için invazif girişim olasılığı yüksek olduğunda düşünülmelidir. *Tablo 16*'da, periferik dolaşımı değerlendirmede kullanılan değişik yöntemler gösterilmiştir.

Tablo 16 Diyabetli hastalarda periferik dolaşımın incelenmesi

Her hastada, hekimin muayenehanesinde	
İnspeksiyon	Sarkıtılan ayakta kızarma Yukarı kaldırılan ayakta solukluk Kıl kaybı Distrofik ayak tırnakları Ülserler ya da gangrenler
Palpasyon	Nabız Deride kuruluk ve soğuma Duyarlılık
Basınç ölçümü	Ayak bileği ve kol kan basıncı
Damar laboratuvarında (uygun olduğunda)	
Distal ve/veya segmental basınç ölçümleri	
Osilografi	
Yürüyen bantta egzersiz testi (egzersizden sonra distal basınç yapıldığı ve yapılmadığı durumda)	
Dupleks sonografi	
Mikrodolaşımın değerlendirilmesi için	
Transkütan oksijen basıncı	
Vital kapillaroskopi	
Radyoloji bölümünde	
Manyetik rezonans görüntülemesi	
Anjiyografi	

Tedavi

Genel yaklaşımlar ve trombosit inhibisyonu

Periferik damar hastalığı bulunan diyabetli hastalar için toplam kardiyovasküler riski azaltacak genel yaklaşımlar, bu özeti başka bölümlerinde de anlatılmış olduğu gibi, yoğun olmalıdır. Hipertansiyon tedavisi canlı bir biçimde yapılmalıdır; ancak kritik ekstremitte iskemisi ve çok düşük distal perfüzyon basınçları bulunan hastalarda kan basıncını fazla düşürmek ayak için tehlikeli olabilir. Kritik duruma çözüme kavuşturulana kadar, ekstremitte distalindeki dokuların canlı kalması öncelik taşınmalıdır. Bu tür durumlarda kan basıncı, ekstremitte distalüne yeterli arteriyel kan akışına izin verecek düzeyde tutulmalıdır.

Tip 2 diyabet ve KVH bulunan, kontrendikasyon olmayan bütün hastalarda günde 75-250 mg düzeyindeki düşük doz aspirinle trombosit inhibisyonu endikasyonu vardır; ağır periferik damar hastalığı bulunanlarda, belli vakalarda seçilecek ilk ilaç olarak düşük molekül ağırlıklı heparinle yapılan antikoagülasyon yanında, klopidogrel ya da dipiridamolle trombosit agregasyonunun daha da fazla inhibisyonu endike olabilir.⁶¹¹⁻⁶¹⁴

İskemik olmayan, nöropatik ülser bulunan hastalarda, ülser alanındaki herhangi bir dış baskıyı ortadan kaldırmak çok önemlidir ve bazen hastanın tekerlekli sandalyede hareketsiz halde tutulmasını gerektirebilir. Bu ülserler çoğunlukla, makro-dolaşımı iyileştirmek için herhangi bir girişim yapılmadan da bu şekilde iyileşecektir. Dikkatli bir yara pansumanı, ortopedik ayakkabılar ya da uygun bandajlar, özelleşmiş bir klinikte uygulanmalıdır.⁶¹⁰ Ne yazık ki, birçok amputasyon, dikkatli bir konservatif tedaviyle kurtulabilecek vakalarda yapılmaktadır.

Revaskülarizasyon

Anatomik açıdan mümkün olduğunda, kritik ekstremitte iskemisi olan bütün hastalarda revaskülarizasyon girişimi denenmelidir.⁶⁰⁹ Bu, perkütan translüminal anjiyoplasti ile ya da daha iyisi, yeni damar olarak safen veni kullanılan bypass ameliyatı gibi cerrahi bir girişimle gerçekleştirilebilir. Diz üzerindeki proksimal segmentlerde kısa segment darlığı bulunduğu, seçilecek yöntem, perkütan translüminal anjiyoplastidir. Proksimal perkütan translüminal anjiyoplasti ile kombinasyon içinde, daha distal bir bypass ameliyatı yapılabilir. Aralıklı kladikasyon bulunan hastalarda, kısıtlayıcı semptomlar ve proksimal damar hastalığı bulunduğu, revaskülarizasyon yapılmalıdır.⁶⁰⁹ Kladikasyon bulunan ve alt bacak damarlarına bypass ameliyatı yapılması gereken hastalarda, daha tutucu bir yaklaşım endikedir.

Kritik ekstremitte iskemisinde tıbbi tedavi

Kritik ekstremitte iskemisinin prognozu üzerinde olumlu bir etkisi olduğu inandırıcı şekilde gösterilebilen tek farmakolojik madde, 2-4 hafta boyunca günlük intravenöz uygulamayla verilen sentetik bir prostasiklindir (Iloprost, Iloprost). Bir meta-analizde, istirahat ağrısı ve ülser boyutlarının, plaseboya göre olumlu yönde değiştiği bulunmuştur. Daha da önemlisi, altı ay sonra her iki bacak sağlam olarak hâlâ hayatta olma olasılığı, Iloprost ile tedavi edilen grupta %65, plasebo grubunda ise %45 olarak bulunmuştur.⁶¹⁵

Inme

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzey ^b
İnmeden korunmada kan basıncının düşürülmesi, seçilen ilacın hangisi olduğundan daha önemlidir. Renin-angiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonunun tek başına kan basıncını düşürmekten daha fazla yararı söz konusu olabilir	Ila	B
Akut inme ve diyabet bulunan hastalar, inme gelişen ama diyabet bulunmayan hastalarda olduğu gibi tedavi edilmelidir	Ila	C

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

Çerçeve

Diyabetli hastalarda inme için görece risk, erkeklerde 2.5-4.1, kadınlarda da 3.6-5.8 oranında daha yüksektir. İnme için önceki risk faktörlerine göre düzeltmeler yapıldıktan sonra, riskin hâlâ iki katın üzerinde yüksek olması, DM'nin inme için güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu anlamına gelmektedir.^{83,618} Tek başına hiperglisemi ile inme arasındaki ilişki, hiperglisemi ile MI arasındaki ilişki kadar açık değildir. Proteinüri, retinopati ve otonom nöropati gibi diyabetik komplikasyonlar, inme için riski yükseltir.^{619,620} İnme tipi genellikle iskemiktir. TIA'nın 90 gün içinde inme ortaya çıkmasıyla ilgili bir tahmin etmeni olduğu gösterilmiştir ve bu, özellikle diyabetik hastalar için TIA'nın ağır bir durum olduğunu vurgulamaktadır.⁶²³

İnmeden korunma

İnmeyi önlemeye yönelik yaklaşım, hipertansiyon, hiperlipidemi, mikroalbüminüri ve hipergliseminin tedavisi ve bu özetle başka bir yerde anahatlarıyla belirtildiği şekilde, antitrombotik ilaçlar kullanılmasına yönelik, birden çok sayıda etmeni kapsayan bir stratejidir.

Kalp Sonlanımlarını Önlemenin Değerlendirilmesi (HOPE) çalışması ve Perindopril Tekrarlayan İnme Karşı Korunma (PROGRESS) çalışması, diyabetik kişilerde ACE inhibitörlerine dayalı tedavi sırasında inme insidansındaki azalmanın, tek başına kan basıncını düşürücü etkiden beklenebilecek değerden daha fazla olduğunu, ayrıca normotansif kişilerde de belirgin olduğunu düşündüren sonuçlar vermiştir.^{373,624} LIFE çalışmasında da bir ACE inhibitörüyle buna yakın bir eğilim belirlenmiştir.³⁷⁸ Ancak aralarında ALLHAT'ın de yer aldığı birkaç başka çalışmada, bir antihipertansif ilaç sınıfının bu açıdan diğerleri karşısında bir üstünlüğü saptanamamıştır.^{380,384}

HPS'de 5963 kişilik büyükçe bir diyabetli hasta alt grubu rastgele yöntemle, günde 40 mg simvastatin ya da plasebo kullanan gruplara ayrılmıştır. Simvastatin inme insidansını %24 oranında azaltmıştır.³⁴⁴

Antitrombotik tedavi diyabetli hastalarda inme insidansını azaltır ve hem birincil hem de ikincil korunmada endikedir.⁶²⁵ Düşük dozda (75-250 mg/gün) aspirin ilk seçim olmalıdır; ancak intolerans durumunda günde 75 mg klopidogrel verilmelidir.^{438,613} Tekrarlayan inmeli hastalarda aspirin ve dipiridamol kombinasyonu düşünülmelidir.^{626,627} Yüzde 68'inde diyabet bulunan 7599 hastayla gerçekleştirilen MATCH çalışmasında aspirin ve klopidogrel kombinasyonu, kardiyovasküler sonlanım açısından herhangi bir yararlı ilişkili bulunmaksızın kanama riskinde artışla ilişkili bulunmuştur.⁶²⁸ Ayrıca, CHARISMA çalışmasında da, aspirin ve klopidogrelle yapılan uzun süreli ikili an-

titrombotik tedavi ile hiçbir yarar ortaya konamamıştır.⁶²⁹

TIA'dan sonra erken inme sıklığının yüksekliği, daha sonra potansiyel olarak daha ciddi bir nörolojik olay riskini azaltmak için endeks olaydan sonraki yedi gün içinde araştırmalar yapılmasını desteklemektedir. Ekokardiyografi ve karotis ultrasonografisi ile değerlendirme endikasyonu vardır. Transkraniyel doppler ile serebral mikroembolide artış saptanabilir ve yüksek mikromembolik yüklerin, gelecekte ortaya çıkacak olayların göstergesi olduğu izlenimi edinilmiştir.⁶³¹ Karotis arteri hastalığının neden olduğu bir TIA ya da inmeden sonra, tıbbi tedavi optimal düzeye getirilerek, acil karotis cerrahisi gereksiniminden kaçınılır ve hastalara daha emniyetli, elektif cerrahi girişim yapılabilmesine olanak sağlanır.⁶³² Karotis arterinde yüksek dereceli darlık bulunan hastaları inmeden korumak amacıyla yapılan karotis endarterektomisi etkili olmakla birlikte, bu durum diyabetli hastalarda özel olarak araştırılmamıştır.⁶³² Diyabetli hastalarda, diyabetli olmayanlara göre bu girişim sırasında ve sonrasında komplikasyonlar daha sık olduğundan, diyabetliler için cerrahi girişim kararı verilirken peri- ve postoperatuar morbidite ile mortalite toplam riskine özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir.⁶³³ Endoarterektomiye karşı bir seçenek, karotis arterine anjiyoplasti ve stent yerleştirilmesidir; en azından endoarterektomiden daha az etkili olmadığı gösterilmiş olan bu girişimin zamanla yüksek riskli hastalarda yeğlenen yöntem haline gelme olasılığı vardır.⁶³⁴

Akut inme tedavisi

Diyabetli hastalarda inmenin akut evresinin tedavisi, genelde inme geçiren bütün hastalardakiyle aynı ilkelere uyularak yapılmaktadır. Üç-dört saat içinde uygulanabilirse, tromboliz, iskemik inmede etkili bir tedavidir.⁶³⁵ Bu tedavi inme mortalitesini ve kısıtlanmayı azaltmakla birlikte, kanama riskiyle ilişkilidir ve diyabetteki kullanımı ile etkileri için halen sürmekte olan bir kalite kayıt çalışmasına (SITS-MOST, www.acutestroke.org) kaydedilmeye değerlendirilmeye gerektirmektedir.

Daha tutucu yaklaşımda ise, bir inme koğuşunda vital bulguların yakından izlenmesi ve dolaşımı ile glisemiye de kapsayan metabolik koşulların optimal düzeye getirilmesi yer almaktadır.⁶³⁶ Bu bölümde "İnmeden korunma" başlığı altında anahatları belirtilen bozukluklar düzeltilmeli ve hastalara erken nörolojik rehabilitasyon uygulanmalıdır. Yeni çalışmalar, inme akut evresinde hipertansiyona karşı erken girişimin yararlı olabileceğini düşündürmekle birlikte, şu anda akut olarak sadece çok yüksek kan basıncının, yani 220 mmHg sistolik ve 120 mmHg diyastolik kan basıncını aşan değerlerin düşürülmesi, kan basıncının iskemiye artılabileceği düzeylere kadar indirilmemesi, tedavinin birinci gününde %25'ten fazla düşürülmemesi tavsiye edilmektedir.⁶³⁷

Yoğun bakım

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzey ^b
Yoğun insülin tedavisiyle sıkı bir kan glukoz kontrolü, kalp cerrahisi geçiren erişkin hastalarda mortalite ve morbiditeyi olumlu yönde değiştirmektedir	I	B
Yoğun insülin tedavisiyle sıkı kan glukoz kontrolü, kritik derecede ağır hastalığı bulunan erişkin hastalarda mortalite ve morbiditeyi olumlu yönde değiştirmektedir	I	A

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

Hiperglisemi ve kritik hastalıklarda sonlanım

Kritik hastalıkların yol açtığı stres, metabolik ve endokrinolojik anormalliklere yol açar. Hastalar, insülin direncine ve glukoz üretiminde hızlanmaya bağlı olarak, "stres diyabeti" ya da "yaralanma diyabeti" olarak bilinen hiperglisemik hale gelebilir.^{638,639} Kritik hastalıkların akut evresinde, hem glukoneogenez hem de glikojenolizdeki artış yönünde değişimle karaciğerde glukoz üretimi fazlaşırsa da, normalde bu yolları baskılayan insülin serum düzeyleri yüksektir. Ayrıca glukagon, kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler ve sitokinlerde artış da bir rol oynar.⁶⁴⁰⁻⁶⁴⁵ Glukoz üretiminin uyarılması dışında, insülinin yönettiği periferik glukoz alımı da hiperglisemik duruma katkıda bulunur.

Birkaç yeni çalışma, bu hastalarda mortalite ve morbidite açısından hipergliseminin önemli bir risk faktörü olduğunu açıkça göstermiştir. M1 geçiren hastalarla yapılan bir meta-analiz, stres hiperglisemisi ile hastane mortalitesi ve konjestif kalp yetersizliği ya da kardiyojenik şok riski arasında güçlü ve istikrarlı bir ilişki olduğunu ortaya çıkartmıştır.⁶⁴⁶ KAH bulunan ve PKG geçiren hastalarda açlık glukoz düzeylerindeki hafif bir yüksekliğin bile, hatırı sayılır boyutta mortalite riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁶⁴⁷ Ayrıca KABG yapılan hastalarda glukoz düzeyinin, ekstremitelerde gecikme için önemli bir tahmin etmeni olduğu izlenimi edinilmiştir.⁶⁴⁸ Kritik derecede ağır hastalardan oluşan heterojen bir hasta topluluğunun geriye dönük olarak yapılan analizi de, küçük boyutta bir hipergliseminin bile, hastane mortalitesinde önemli derecede artışla ilişkili olduğunu ortaya çıkartmıştır.⁶⁴⁹ Bu hastaların yaklaşık %30'u, yoğun bakım birimine kardiyak endikasyonlarla yatırılmıştır. Aynı şekilde, hipergliseminin inme,⁶⁵¹ ağır beyin hasarı,^{652,653} travma^{654,655} ve ağır yanıklardan⁶⁵⁶ sonra morbidite ve mortalitede artış için tahmin etmeni olduğu bulunmuştur.

Ağır hastalıklarda yoğun insülin tedavisiyle kan glukoz kontrolü

Yoğun bakım birimine, özellikle ağır cerrahi girişimden sonra ya da ağır cerrahi girişimlerde ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle getirilen hastaların oluşturduğu büyük bir hasta grubunu inceleyen, ileriye dönük, rastgele yöntemli ve kontrollü, çıkarıcı bir çalışma, ağır hastalık sırasında yoğun insülin tedavisinin majör klinik yararlar sağladığını ortaya çıkartmıştır.⁴⁴⁵ Geleneksel insülin tedavisi grubunda yalnızca aşırı (>11.9 mmol/L [215 mg/dL]) hiperglisemi insülinle tedavi edilmiş, glukoz konsantrasyonlarının 10.0 ile 11.1 mmol/L (180-200 mg/dL) arasında tutulması amaçlanmıştır. Bu protokol, ortalama kan glukoz düzeylerinin ~8.9 mmol/L (150-160 mg/dL), yani hiperglisemik olarak kalmasıyla sonuçlanmıştır. Yoğun insülin grubundaki hastalara insülin, kan glukoz düzeylerini 4.4-6.1 mmol/L (80-110 mg/dL) arasında tutma amacıyla uygulanmış ve saptanabilen hipoglisemiye bağlı olumsuz olay riski olmaksızın, ~5-6 mmol/L (90-100 mg/dL) ortalama kan glukoz düzeyleriyle, yani normoglisemiye sonuçlanmıştır. İnsülinle sıkı kan glukoz kontrolü, yoğun bakım birimindeki dönemde mortaliteyi %8.0'dan %4.6'ya düşürmüştür (%43 azalma). Bu yarar en fazla beş günden uzun süre yoğun bakım biriminde (YBB) yatırılması gereken hastalarda belirginleşmiş olup, YBB mortalitesi %20.2'den %10.6'ya ve hastane mortalitesi %26.3'ten %16.8'e düşmüştür. Kalp cerrahisinden sonra hastaların %60'tan çoğu çalışmaya alın-

mıştır. Bu altgrupta yoğun insülin tedavisi YBB'de mortaliteyi %5.1'den %2.1'e düşürmüştür.

Yoğun insülin tedavisi, yaşam kurtarmanın ötesinde, aralarında ağır hastalık polinöropatisi, kan dolaşımı enfeksiyonları, anemi ve akut böbrek yetersizliğinin de yer aldığı, hastalıkla ilişkili birkaç kritik komplikasyonu büyük oranda önleyebilmiştir.⁴⁴⁵ Hastalar, uzun süreli mekanik ventilasyona ve yoğun bakıma daha az bağımlı kalmıştır. Bu tedavinin klinik yararları, aralarında kalp hastalarının da bulunduğu çoğu tanı altgruplarında eşit derecede görülmüştür. Kalp hastaları için yapılan bir izleme çalışması, yoğun insülin tedavisinin YBB'de en az üçüncü gün verildiğinde bile uzun vadede sonlanımı olumlu yönde etkilediğini, sağkalım konusundaki yararın gruplara ayırmadan sonra dört yıla varan süreyle devam ettiğini göstermiştir.⁶⁵⁷ İzole beyin hasarı bulunan hastalar başta olmak üzere, yoğun insülin tedavisi, merkezi ve periferik sinir sistemini ikincil zedelenmelere karşı korumuş ve uzun vadedeki rehabilitasyonu olumlu yönde değiştirmiştir.⁶⁵⁷ Büyük boyutlu, rastgele yöntemli ve kontrollü bir çalışmada, özellikle ameliyat geçiren hastalardaki⁴⁴⁵ Leuven glisemik kontrol protokolünün, sadece dahili YBB hastalarının oluşturduğu bir grupta da eşit derecede etkili olduğunun gösterilmesi önem taşımaktadır.⁶⁵⁹ Tedavi yönelimli hasta topluluğunu oluşturan 1200 hastada morbidite önemli ölçüde azalmış, yeni ortaya çıkan böbrek hasarları daha az görülmüş, mekanik ventilasyondan daha erken ayırmak ve yoğun bakım birimi ile hastaneden daha çabuk taburcu etmek mümkün olmuştur. Tedavi yönelimli hasta topluluğunda insülin mortaliteyi önemli oranda değiştirmemiştir (hastane mortalitesi %40.0'dan %37.3'e, $P=0.3$). Çalışma, bu mortalite son noktasına gücünü yöneltmediği için böyle bir sonuç şaşırtıcı değildir. Çalışmanın yeterli güce sahip olduğu, uzun süre yatan hastaların oluşturduğu hedef toplulukta (YBB'de en az üçüncü gün yatanlar), yoğun insülin tedavisi, hastane mortalitesini geleneksel gruptaki %52.5'ten yoğun insülin tedavisi grubunda %43.0'a düşürmüştür ($P=0.009$), morbiditede daha da çarpıcı bir azalma sağlamıştır. Ağır hastalıklarda yoğun insülin tedavisi üzerine değişik çalışmaların özetleri, *Tablo 17'*de sunulmuştur.

Yoğun insülin kullanımıyla sonlanımda ortaya çıkan düzelmenin altında yatan mekanizma

Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri, hiperglisemi ve yüksek insülin dozunun yüksek ölüm riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir.⁶⁶⁵ Dolayısıyla, yoğun insülin tedavisiyle ilişkili olumlu sağkalım değişikliğine katkıda bulunan, tek başına uygulanamayan insülinin dozu değil, kan glukoz kontrolü ve/veya sıkı kan glukozu kontrolüne eşlik eden diğer insülin metabolik etkileridir. Yüksek insülin dozu ile mortalite arasındaki ilişki, ölüm riski yüksek olan ve daha ağır hastalık tablosu bulunanlardaki daha ağır insülin direnciyle açıklanabilir. Gerçekten de, ölüm riski ile hiperglisemi derecesi arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu izlenimi edinilmiş, daha fazla yarar elde edilemeyen kesin bir eşik değer bulunamamıştır.⁶⁶⁵ Geleneksel insülin tedavisi uygulanan ve yalnızca orta derecede hiperglisemi (6.1-8.3 mmol/L veya 110-150 mg/dL) bulunan hastalarda ölüm riski, ağır hiperglisemi (8.3-11.1 mmol/L veya 150-200 mg/dL) bulunanlardan daha düşük olarak belirlenirken, bunlar da yoğun insülin tedavisiyle kan glukoz düzeyleri kontrol altına alınana (<6.1 mmol/L veya 110 mg/dL) göre daha yüksek ölüm riski altında bulunmuştur. Diğer veriler de, mortalitedeki yararların, uygulanan insülin mutlak dozunu-

Tablo 17 Ağır hastalık tablosunda yoğun insülin tedavisiyle ilgili yayımlanmış çalışmalar

Kaynak çalışma	Van den Berghe ve ark. ⁴⁴⁵	Van den Berghe ve ark. ⁶⁵⁹	Krinsley ⁶⁶⁰	Grey ve Perdrizet ⁶⁶¹	Furnary ve ark. ⁶⁶²
Hasta topluluğu	Cerrahi	Tıbbi	Cerrahi/Tıbbi	Cerrahi	Diyabetli hastalarda kalp cerrahisi
Hasta sayısı	1548	1200/767 ^a	1600	61	4864
Rastgele yöntemli çalışma	Evet	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Hedef glukoz	<6.1	<6.1	<7.8	<6.7	<8.3
Mortalite	↓	↓	↓		↓
Ağır hastalık polinöropatisi	↓				
Bakteriyemi/ağır enfeksiyonlar	↓	—	—	↓	
Akut böbrek yetersizliği	↓	↓	↓		
Eritrosit transfüzyonları	↓		↓		
Mekanik ventilasyon süresi	↓	↓			↓
Yatış süresi	↓	↓	↓		↓
Derin sternal yara enfeksiyonları					

^aBütün tedavi yönelimli hastalarda morbidite etkisi (n=1200); YBB' de en az üçüncü bir gün kalması gereken hastalarda mortalite etkisi (n=767).

dan çok, glisemik/metabolik kontrole atfedilebileceğini düşündürmektedir.^{649,666} Kritik hastalık polinöropatisi, bakteriyemi, anemi ve akut böbrek yetersizliğinden korunmak için, sıkı glisemik kontrolün (<6.1 mmol/L [110 mg/dL]) de eşit derecede önemli olduğu düşünülmektedir.⁶⁶⁵ Hiperglisemiden kaçınmak gerçekten de büyük önem taşıyorsa, hastanın yoğun bakıma gereksinim duyduğu dönemde, görece kısa süre için olsa, hiperglisemiyi engelleme stratejisi kritik hastalığın korkulan çoğu komplikasyonunu çarpıcı biçimde önlemektedir. Normal hücreler kendilerini, orta derecedeki hiperglisemiden, glukoz nakledicilerini azalma yönünde yeniden düzenleyerek korumaktadır.⁶⁶⁷ Öte yandan, kronik hipergliseminin diyabetik hastalardaki komplikasyonlara yol açma süresi, yoğun bakım sırasında yaşamı tehdit eden komplikasyonlardan korunmak için gereken süreden kat kat daha uzundur. Yani, kritik hastalığı bulunanlarda hipergliseminin, sağlıklı kişilere ya da diyabetli hastalara göre daha akut şekilde toksik olduğu izlenimi edinilmektedir. Glukoz nakledicileri GLUT-1, GLUT-2 veya GLUT-3 tarafından yönetilen, insülininden bağımsız glukoz alımında artış yönünde yeniden düzenlenme ve sonuçtaki hücresel glukoz yüklenmesi bir rol oynuyor olabilir.⁶⁶⁸ Dolayısıyla, yoğun insülin tedavisindeki olumlu değişikliklerin bir bölümü, glukoz toksisitesinin önlenmesiyle açıklanabilecektir.^{658,668-671} Ancak insülinin başka etkileri de sonlanımdaki olumlu değişikliğe katkıda bulunuyor olabilir.^{668,669,671-673}

Sağlık ekonomisi ve diyabet

Hastalık maliyeti çalışmaları

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzey ^b
Lipidlerin düşürülmesi, komplikasyonları önlemenin maliyete göre etkili bir yoldur	I	A
Hipertansiyonun sıkı kontrolü maliyete göre etkilidir	I	A

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

Diyabetin oluşturduğu yükü değerlendirmede en yaygın şekilde kullanılan yöntem, bir hastalık ya da durumun neden olduğu toplam masrafları değerlendirmeyi amaçlayan hastalık maliyeti çalışmalarıdır.^{679,680} CODE 2 çalışması,⁷⁰⁶ aynı yöntem-

bilimsel yaklaşımla, sekiz Avrupa ülkesinde yaşayan tip 2 diyabetli hastalarda toplam sağlık harcamalarını ölçmek üzere tasarlanmıştır. Belçika, Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda, İspanya, İsveç ve İngiltere'den hastalar incelenmiştir. Bu çalışmada aşağıdan-yukarıya, prevalansa dayalı bir tasarımdan yararlanmış; yani diyabetli hastalarla ilgili bütün sağlık harcamaları toplanmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda, birlikte bulunan başka hastalıkların güçlü bir etkide bulunması nedeniyle, hangi kaynak kullanımının diyabete, hangisinin ise başka hastalıklara bağlı olduğunun ayırt edilmesi mümkün olamamaktadır. Bu ancak, diyabeti olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı epidemiyolojik yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Veri toplanması, analizi ve bildiriminde istikrarı garantilemek için özel bir çaba harcanmıştır, yani bu çalışma uluslararası karşılaştırmalar için de bir olanak sağlamaktadır. *Tablo 18'*de, ülke başına toplam harcama, hasta başına harcamalar ve diyabetli hastalar için sağlık harcamalarının payları gösterilmektedir.

Sekiz ülkede diyabetli hastalar için yapılan toplam sağlık harcaması, 29 milyar Avro tutmaktadır. Kişi başına düşen gelire göre oranlar İspanya'da 1305 €'dan, Almanya'da 3576 Avro'ya dek değişmektedir. Ayrıca ülkeler arasında toplam sağlık harcamalarının hesaplanan paylarının önemli ölçüde farklılık göstermesi, aynı veri toplama yönteminin uygulanması için çok büyük gayret sarfedilmesine karşılık çalışmanın farklı ülkelerde uygulanmasında da farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.

Hollanda'daki çok düşük rakamlar, maliyetin daha düşük olmasını yansıtır olabilir; ama daha büyük olasılıkla, incelenen hastaların seçiminde yanlılığı ve/veya tip 2 diyabet prevalansının çok fazla düşük hesaplanmış olduğunu yansıtmaktadır. Sağlık harcaması tanımlarının ülkeden ülkeye değişiklik göstermesi de, ülkeler arasındaki farklılıkların analizinde dikkate alınması gereken bir etmen olabilir.

Komplikasyonların maliyeti

CODE-2 çalışmasının sonuçları, diyabette maliyetin ana kalemini, hastalığın kendisi ya da diyabet tedavisi değil, daha çok diyabetin yol açtığı komplikasyonların oluşturduğunu göstermiştir. Çalışmada hastalar, komplikasyon bulunmayanlar, sadece mikrovasküler komplikasyon bulunanlar, sadece makrovasküler komplikasyon bulunanlar veya hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyon bulunanlar şeklinde

Tablo 18 Sekiz Avrupa ülkesindeki tip 2 diyabetli hastalarda dolaysız tıbbi maliyet ve ülkelere göre sağlık harcamalarındaki yüzdeleri (1998)⁷⁰⁶

Ülke	Toplam maliyet (milyon €)	Hasta başına maliyet (milyon €)	Sağlık harcamalarının maliyeti (%)
Belçika	1094	3295	6.7
Fransa	3983	3064	3.2
Almanya	12 438	3576	6.3
İtalya	5783	3346	7.4
Hollanda	444	1889	1.6
İspanya	1958	1305	4.4
İsveç	736	2630	4.5
İngiltere	2608	2214	3.4
Bütün ülkeler	29 000	2895	5.0

gruplandırılmıştır. Bu üç grupta, görece maliyet, komplikasyon bulunmayan hastalardakinden sırasıyla, 1.7, 2.0 ve 3.5 kat daha yüksek bulunmuştur.⁷⁰⁷ Bu artışın ana nedeni, komplikasyon bulunan hastalarda hastaneye yatırılma maliyetlerinin yüksekliğidir. Hastaların çoğu zaman diyabet nedeniyle hastaneye yatırılmadığı, ama MI gibi makrovasküler komplikasyonların derhal hastaneye yatırılmaya yol açması yüzünden, bu durum doğal sayılmalıdır. Seçilen hasta topluluğunda hastaneye yatırılmanın en büyük maliyet bileşeni olması, komplikasyonların önemini ayrıca vurgulamaktadır. İlaç maliyetinin üçte birini oluşturan kardiyovasküler ilaçların tek başına en önemli ilaç kategorisini oluşturmaları ilginçtir. Kardiyovasküler ilaçların maliyeti, insülin ile oral antidiyabetik ilaçların toplam maliyetinden yüksektir.

Sadece dolaysız sağlık harcamalarını kapsadığından, CO-DE-2 çalışmasının diyabet maliyetinin sadece bir bölümünü değerlendirdiğini unutmamak önemlidir. Hastalık yüzünden işe gidememenin yol açtığı üretkenlik kaybı, erken emeklilik ve erken mortalite de yüksek bir maliyete yol açar. Bu bileşeni de ele alan çalışmalarda, söz konusu durumların, toplam maliyetin %50'den fazlasını oluşturabildiği görülmektedir.^{696,697}

Girişimin maliyet-etkinliği

Diyabetlilerde statin kullanılarak lipidlerin düşürülmesi, birkaç çalışmada incelenmiştir. 4S çalışmasının bir alt grubunda, diyabetik hastaları 20-40 mg simvastatinle tedavi etmenin maliyet-etkinlik oranlarının, maliyete göre etkin olarak kabul edilen düzeylerin çok altında olduğu bulunmuştur.⁷⁰⁸ Ayrıca, HPS çalışmasına da diyabetli hastalar kaydedilmiş ve bu risk düzeyindeki hastalarda maliyet-etkinlik oranlarının kabul edilebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir.⁷⁰⁹ Bu çalışmalarla ilgili olarak dikkate alınması gereken önemli bir nokta, simvastatinin patent süresi dolmadan önceki maliyetinin esas alınmış olmasıdır. Daha sonra, fiyatlar hatırı sayılır derecede düşmüştür ve bu da diyabetlilerde statin kullanımının ikincil korunmada maliyete göre etkin, birincil korunmada da çok düşük maliyete göre etkinlik oranlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.⁷¹¹

Makrovasküler komplikasyonlardan korunmak için bir başka yaklaşım da, kan basıncı kontrolüdür. Bu, BB ve ACE inhibitörleri kullanılarak sıkı kan basıncı kontrolü uygulanan UKPDS'nin bir bölümü olarak araştırılmıştır. Söz konusu girişimin kısa süre önce yapılan bir maliyet-etkinlik analizi, bu te-

davi stratejisinin çok yüksek maliyete göre etkinlikle ilişkili olduğunu göstermiştir.⁷¹¹

Sonuç olarak, diyabetle ilgili maliyetin, Avrupa'da sağlığa yapılan harcamaların önemli bir bölümünü oluşturduğu söylenebilir. Maliyetin en önemli bölümünün ise hastalığın yol açtığı komplikasyonlara gitmesi, komplikasyonları önlemek için yeterli tedavinin zorunlu olduğunu açıkça ortaya koyar.

Kaynaklar

- DeFronzo RA. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley; 2004.
- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; **28**:1039-1057.
- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Geneva: World Health Organization; 1980.
- WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report no. 99.2. Geneva: World Health Organisation; 1999.
- WHO Study Group on Diabetes Mellitus, World Health Organization. Diabetes mellitus report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 1985.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; **20**:1183-1197.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R *et al*. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26**:3160-3167.
- Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 1997; **20**:219-220.
- Laakso M, Pyörälä K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care* 1985; **8**:114-117.
- Gottfater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; **16**:902-910.
- Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L *et al*. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 1994; **343**:1383-1385.
- Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1988; **37**:736-744.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**:1862-1868.
- The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; **26**:61-69.
- The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and two-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; **161**:397-405.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D *et al*. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 2004; **164**:2090-2095.
- Ward WK, Beard JC, Halter JB, Pfeifer MA, Porte D Jr. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; **7**:491-502.
- Pecoraro RE, Chen MS, Porte D Jr. Glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose in the assessment of outpatient glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 1982; **5**:592-599.
- The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; **354**:617-621.
- The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; **26**:688-696.
- The DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; **317**:371-375.

22. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR *et al.* Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998;**21**:518–524.
23. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;**21**:1414–1431.
24. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;**27**:1047–1053.
25. Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A, Borch-Johnsen K, Narayan KM. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. *Diabetes Technol Ther* 2004;**6**:874–882.
26. Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**:1563–1580.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J. The major diabetes prevention trials. *Curr Diab Rep* 2003;**3**:115–122.
28. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003;**26**:2910–2914.
29. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Johnsen K *et al.* Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care* 2003;**26**:1770–1780.
30. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Öhrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simons M, Soler-Soler J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Heart* 2007;**93**:72–77.
31. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;**26**:725–731.
32. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG *et al.* Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2005;**2**:67–72.
33. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S *et al.* Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-reported erectile dysfunction. *Diabetes Care* 2005;**28**:2637–2643.
34. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening—The Kora survey 2000. *Heart* 2003;**46**:182–189.
35. Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;**28**:323–333.
36. King H, Rewers M and WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Global Estimates for Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Adults. *Diabetes Care* 1993;**16**:157–177.
37. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). *Diabetologia* 2006;**49**:289–297.
38. Qiao Q *et al.* Epidemiology and Geography of Type 2 Diabetes Mellitus. In DeFronzo QA *et al.*, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons; Milan: 2004. p33–56.
39. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;**48**:937–942.
40. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000;**23**:1516–1526.
41. Lee ET, Keen H, Bennett PH, Fuller JH, Lu M. Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: general description and morbidity. *Diabetologia* 2001;**44**(Suppl. 2):S3–S13.
42. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;**44**(Suppl. 2):S14–S21.
43. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996;**19**:689–697.
44. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, Reunanen A. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;**41**:784–790.
45. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;**353**:2643–2653.
46. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, Ellis D, Becker DJ. Insulin resistance-related factors, but not glycaemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003;**26**:1374–1379.
47. Juutilainen A *et al.* Type 2 diabetes as a 'coronary heart disease equivalent': an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;**28**:2901–2907.
48. Hu FB *et al.* The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;**161**:1717–1723.
49. Hu G *et al.* Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;**48**:856–861.
50. International Collaborative Group. Asymptomatic hyperglycaemia and coronary heart disease: a series of papers by the International Collaborative Group based on studies in fifteen populations. *J Chron Dis* 1979;**32**:683–837.
51. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycaemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;**21**:1236–1239.
52. Barzilay JI *et al.* Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999;**354**:622–625.
53. Scherthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P; Quartet [corrected] Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:6068–6076.
54. Charbonnel BH, Matthews DR, Scherthaner G, Hanefeld M, Brunetti P; QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005;**22**:399–405.
55. Borch-Johnsen K. The new classification of diabetes mellitus and IGT: a critical approach. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;**109**(Suppl. 2):S86–S93.
56. Fontbonne A *et al.* Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;**32**:300–304.
57. Fuller JH *et al.* Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980;**1**:1373–1376.
58. Lowe LP *et al.* Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;**20**:163–169.
59. Rodriguez BL *et al.* Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: The Honolulu Heart Programme. *Diabetes Care* 1999;**22**:1262–1265.
60. Saydah SH *et al.* Postchallenge hyperglycaemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001;**24**:1397–1402.
61. Scheidt-Nave C *et al.* Sex differences in fasting glycaemia as a risk factor for ischemic heart disease death. *Am J Epidemiol* 1991;**133**:565–576.
62. Shaw JE *et al.* Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;**42**:1050–1054.
63. Tominaga M *et al.* Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;**22**:920–924.
64. Coutinho M *et al.* The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;**22**:233–240.
65. Pyörälä K *et al.* Glucose tolerance and coronary heart disease: Helsinki Policemen Study. *J Chronic Dis* 1979;**32**:729–745.
66. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) Study. A randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;**29**:765–770.
67. Saydah SH *et al.* Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;**24**:447–453.
68. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovas-

- cular mortality related to hyperglacemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003;**46**:608–617.
69. The DECODE Study Group Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999;**22**:1667–1671.
 70. Chiasson JL *et al.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;**290**:486–494.
 71. UKPDS, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;**352**:837–853.
 72. Hanefeld M *et al.* Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;**39**:1577–1583.
 73. Hanefeld M *et al.* Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;**25**:10–16.
 74. Tunstall-Pedoe H *et al.* Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;**90**:583–612.
 75. Tuomilehto J, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: assessing CHD mortality and morbidity. *Int J Epidemiol* 1989;**18**(Suppl. 1):S38–S45.
 76. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;**241**:2035–2038.
 77. Barrett-Connor EL *et al.* Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic Heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;**265**:627–631.
 78. Juutilainen A *et al.* Gender difference in the impact of Type 2 diabetes on coronary Heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;**27**:2898–2904.
 79. Janghorbani M *et al.* A prospective population based study of gender differential in mortality from cardiovascular disease and 'all causes' in asymptomatic hyperglycaemics. *J Clin Epidemiol* 1994;**47**:397–405.
 80. Kanaya AM *et al.* Glycaemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;**138**:1–9.
 81. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;**332**:73–78.
 82. Adams HP Jr *et al.* Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 1984;**41**:1033–1035.
 83. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988;**128**:116–123.
 84. Kittner SJ *et al.* Black-white differences in stroke incidence in a national sample. The contribution of hypertension and diabetes mellitus. *JAMA* 1990;**264**:1267–1270.
 85. Lehto S *et al.* Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996;**27**:63–68.
 86. Rodriguez BL *et al.* Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Programme and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002;**33**:230–236.
 87. Tuomilehto J *et al.* Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996;**27**:210–215.
 88. Wolf PA *et al.* Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:312–318.
 89. Yusuf HR *et al.* Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med* 1998;**27**:1–9.
 90. Ayala C *et al.* Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995–1998. *Stroke* 2002;**33**:1197–1201.
 91. Mohr JP *et al.* The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978;**28**:754–762.
 92. Qureshi AI *et al.* Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998;**43**:22–26; discussion 26–27.
 93. Thorvaldsen P *et al.* Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke* 1995;**26**:361–367.
 94. Longstreth WT Jr *et al.* Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2002;**33**:2376–2382.
 95. Vermeer SE *et al.* Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;**33**:21–25.
 96. Simpson RK Jr *et al.* The influence of diabetes mellitus on outcome from subarachnoid hemorrhage. *Diabetes Res* 1991;**16**:165–169.
 97. Hu HH *et al.* Prevalence of stroke in Taiwan. *Stroke* 1989;**20**:858–863.
 98. Oppenheimer SM *et al.* Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985;**291**:1014–1015.
 99. Kiers L *et al.* Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;**55**:263–270.
 100. Kushner M *et al.* Relation of hyperglycaemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. *Ann Neurol* 1990;**28**:129–135.
 101. Toni D *et al.* Does hyperglycaemia play a role on the outcome of acute ischaemic stroke patients? *J Neurol* 1992;**239**:382–386.
 102. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978;**14**:363–370.
 103. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. International variations in cardiovascular mortality associated with diabetes mellitus: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Ann Med* 1996;**28**:319–322.
 104. Matz K *et al.* Disorders of glucose Metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care* 2006;**29**:792–797.
 105. Vancheri F *et al.* Impaired glucose Metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *QJM* 2005;**98**:871–878.
 106. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in Heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;**281**:1291–1297.
 107. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1999. *Diabetes Care* 1999;**22**(Suppl. 1):S1–S114.
 108. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;**344**:1343–1350.
 109. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;**346**:393–403.
 110. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. *Endocr Pract* 2002;**8**(Suppl. 1):1–82.
 111. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC *et al.* Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care*, 2005;**28**:1187–1194.
 112. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;**335**:1001–1009.
 113. Kylin E. Studies of the hypertension-hyperglycaemia hyperuricemia syndrome. (Studien ueber das hypertonie-hypergly-kämiehyperurika "miesyndrom.") *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923;**44**:105–127.
 114. Vague P. La différenciation sexuelle. Facteur déterminant des formes de l'obésité. *Press Med* 1947;**30**:339–340.
 115. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. *Dtsch Ges Wesen* 1981;**36**:545–551.
 116. Kissebah AH, Videlingum N, Murray R *et al.* Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;**54**:254–260.
 117. Krotkiewski M *et al.* Impact of obesity on Metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983;**72**:1150–1162.
 118. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;**37**:1595–1607.
 119. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP *et al.* Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;**41**:715–722.
 120. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999;**83**:25F–29F.
 121. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000;**152**:908–911; discussion 912.
 122. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;**15**:539–553.
 123. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in pati-

- ents with coronary Heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;**339**:1349–1357.
124. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K *et al.* Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;**28**:364–376.
 125. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;**16**:442–443.
 126. Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;**106**:3143–3421.
 127. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;**285**:2486–2497.
 128. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AA-CE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome, 25–26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;**26**:933–939.
 129. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome, American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003;**9**:237–252.
 130. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;**366**:1059–1062.
 131. Isomaa B *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;**24**:683–689.
 132. Lakka HM *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;**288**:2709–2716.
 133. The DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1066–1076.
 134. Juutilainen A *et al.* Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. *Diabetologia* 2006;**49**:56–65.
 135. Resnick HE *et al.* Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;**26**:861–867.
 136. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004;**173**:309–314.
 137. Hunt KJ *et al.* National Cholesterol Education Programme versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;**110**:1251–1257.
 138. Stern MP *et al.* Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;**27**:2676–2681.
 139. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006;**49**:41–48.
 140. Wilson PW *et al.* Prediction of coronary Heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;**97**:1837–1847.
 141. Knuiman MW, Vu HT. Prediction of coronary Heart disease mortality in Busselton, Western Australia: an evaluation of the Framingham, national health epidemiologic follow up study, and WHO ERICA risk scores. *J Epidemiol Community Health* 1997;**51**:515–519.
 142. Thomsen TF *et al.* A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002;**31**:817–822.
 143. Haq IU *et al.* Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999;**81**:40–46.
 144. D'Agostino RB Sr *et al.* Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;**286**:180–187.
 145. Game FL, Jones AF. Coronary Heart disease risk assessment in diabetes mellitus—a comparison of PROCAM and Framingham risk assessment functions. *Diabet Med* 2001;**18**:355–359.
 146. Bastuji-Garin S *et al.* The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;**20**:1973–1980.
 147. Cappuccio FP *et al.* Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of Heart disease in general practice: cross sectional population based study. *BMJ* 2002;**325**:1271.
 148. Hense HW *et al.* Framingham risk function overestimates risk of coronary Heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;**24**:937–945.
 149. Empana JP *et al.* Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003;**24**:1903–1911.
 150. Conroy RM *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;**24**:987–1003.
 151. EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Life style and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;**22**:554–572.
 152. De Bacquer D *et al.* Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients: a follow-up of the EUROASPIRE I cohort. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;**10**:289–295.
 153. Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Didangelos TP, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary Heart disease and diabetes mellitus. *Angiology* 2003;**54**:679–690.
 154. Arampatzis CA, Goedhart D, Serruys P, Saia F, Lemos P, de Feyter P. Fluvas-tatin reduces the impact of diabetes on long-term outcome after coronary intervention—A Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) substudy. *Am Heart J* 2005;**149**:329–335.
 155. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;**7**:1213–1225.
 156. Jeppsson JO, Jerntorp P, Almer LO, Persson R, Ekberg G, Sundkvist G. Capillary blood on filter paper for determination of HbA1c by ion exchange chromatography. *Diabetes Care* 1996;**19**:142–145.
 157. The DECODE Study Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004;**47**:2118–2128.
 158. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981;**282**:1847–1851.
 159. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E. *The North Karelia Project: 20 year results and experiences*. Helsinki: National Public Health Institute; 1995.
 160. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;**364**:937–952.
 161. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;**292**:2495–2499.
 162. Izzo P, Chareonthaitawee P, Rimoldi O, Betteridge DJ, Camici PG, Ferranini E. Mismatch between insulin-mediated glucose uptake and blood flow in the Heart of patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2002;**45**:1404–1409.
 163. Silventoinen K *et al.* The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the incidence of coronary Heart disease and stroke, and total mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;**12**:451–458.
 164. McNeill AM *et al.* The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the *Atherosclerosis* risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;**28**:385–390.
 165. Greenland P *et al.* Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;**291**:210–215.
 166. Braunwald E. Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;**337**:1360–1369.
 167. Akosah KO *et al.* Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1475–1479.
 168. Brindle P *et al.* Predictive accuracy of the Framingham coronary risk sco-

- re in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003;**327**:1267.
169. Orford JL *et al.* A comparison of the Framingham and European Society of Cardiology coronary Heart disease risk prediction models in the normative aging study. *Am Heart J* 2002;**144**:95–100.
 170. Knowler WC *et al.* Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1995;**44**:483–488.
 171. Costacou T, Mayer-Davis EJ. Nutrition and prevention of type 2 diabetes. *Annu Rev Nutr* 2003;**23**:147–170.
 172. Hu G *et al.* Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to risk for type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *Diabetologia* 2003;**46**:322–329.
 173. Hu G *et al.* Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004;**164**:892–896.
 174. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;**34**:891–898.
 175. Pan X *et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;**20**:537–544.
 176. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferranini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes* 2002;**51**:3020–3024.
 177. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krähenbühl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;**152**:27–38.
 178. Chiasson JL *et al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;**359**:2072–2077.
 179. Lindstrom J *et al.* The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): life style intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;**26**:3230–3236.
 180. American Diabetes Association. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**:742–749.
 181. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Care* 2006;**29**:1220–1226.
 182. Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus—an autopsy study. *J Intern Med* 1991;**229**:489–492.
 183. Wong ND *et al.* Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1421–1426.
 184. Glumer C *et al.* A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2004;**27**:727–733.
 185. Spijkerman AM *et al.* The performance of a risk score as a screening test for undiagnosed hyperglycaemia in ethnic minority groups: data from the 1999 health survey for England. *Diabetes Care* 2004;**27**:116–122.
 186. Wei M *et al.* Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;**132**:605–611.
 187. Hu FB *et al.* Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;**134**:96–105.
 188. Batty GD *et al.* Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med* 2002;**19**:580–588.
 189. Gregg EW *et al.* Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003;**163**:1440–1447.
 190. Tanasescu M *et al.* Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003;**107**:2435–2439.
 191. Hu G *et al.* Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. *Circulation* 2004;**110**:666–673.
 192. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW *et al.* The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006;**151**:1194–1204.
 193. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;**26**(Suppl. 1):S73–S77.
 194. Working Party of the international Diabetes Federation (European Region). Hypertension in people with Type 2 diabetes: knowledge-based diabetes-specific guidelines. *Diabet Med* 2003;**20**:972–987.
 195. Luscher TF, Vanhouette PM. The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function. Boca Raton, FL: CRC press; 1991.
 196. Luscher TF, Noll G. The endothelium in coronary vascular control. *Heart Dis* 1995;**3**:1–10.
 197. Wever RMF, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atheloscrosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998;**97**:108–112.
 198. Tesfmariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991;**87**:1643–1648.
 199. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK *et al.* Acute hyperglycaemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;**97**:1695–1701.
 200. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL *et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;**404**:787–790.
 201. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;**108**:1527–1532.
 202. Hink U, Li H, Mollnau H *et al.* Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001;**88**:E14–E22.
 203. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D *et al.* Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002;**105**:1656–1662.
 204. Cosentino F, Eto M, De Paolis P *et al.* High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells. *Circulation* 2003;**107**:1017.
 205. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol* 1996;**271**:C1424–C1437.
 206. Van der Loo B, Labugger R, Skepper JN *et al.* Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med* 2000;**192**:1731–1744.
 207. Turko IT, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. *Pharmacol Rev* 2002;**54**:619–634.
 208. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;**263**:681–684.
 209. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T *et al.* Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med* 1995;**1**:447–456.
 210. Tan KC, Chow WS, Ai VH *et al.* Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**:1055–1059.
 211. Park L, Raman KG, Lee KJ *et al.* Suppression of accelerated diabetic Atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation end products. *Nat Med* 1998;**4**:1025–1031.
 212. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S *et al.* Hyperglycaemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001;**108**:1341–1348.
 213. Lin KY, Ito A, Asagami T *et al.* Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002;**106**:987–992.
 214. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA *et al.* Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:567–574.
 215. Uzuki LA, Poot M, Gerrity RG *et al.* Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growthpromoting effects of high glucose levels. *Diabetes* 2001;**50**:851–860.
 216. Fukumoto H, Naito Z, Asano G *et al.* Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1998;**5**:29–35.
 217. Bavenholm P, Proudler A, Tornvall P *et al.* Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. *Circulation* 1995;**92**:1422–1429.
 218. Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M *et al.* Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? *Diabetes Res Clin Pract* 2001;**51**:215–223.
 219. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evron W, Dailey G, Gerich J. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. *JAMA* 1995;**273**:1855–1861.
 220. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in medicine of the Beth Israel hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus—a genetically

- programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;**21**:777-783.
221. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;**104**:787-794.
222. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 2001;**24**:89-94.
223. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Are risk factors for conversion to NIDDM similar in high and low risk populations? *Diabetologia* 1997;**40**: 62-66.
224. Godsland IF, Jeffs JA, Johnston DG. Loss of beta-cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. *Diabetologia* 2004;**47**: 1157-1166.
225. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;**44**: 929-945.
226. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:493-500.
227. Yeckel CW, Taksali SE, Dziura J, Weiss R, Burgert TS, Sherwin RS, Tamborlane WV, Caprio S. The normal glucose tolerance continuum in obese youth: evidence for impairment in beta-cell function independent of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:747-754. Epub November 2, 2004.
228. Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;**66**(suppl):S37-S43.
229. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev* 1992;**13**:415-431.
230. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and b-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;**32**:14-23.
231. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Gualdiero P, Saccomanno F, Gambardella A, Giugliano D, D'Onofrio F, Howard BV. Lowering fatty acids potentiates acute insulin response in first degree relatives of people with type II diabetes. *Diabetologia* 1998;**41**:1127-1132.
232. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Öhrvik J, Rydén L, Silveira A, Norhammar A. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia* 2005;**48**:2229-2235.
233. Ting HH, Timimi FK, Boles KS *et al*. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996;**97**:22-28.
234. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B *et al*. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care* 2002;**25**: 1919-1927.
235. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:7-22.
236. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;**94**:253-259.
237. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;**135**:447-459.
238. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR *et al*. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;**19**:2226-2233.
239. Sniderman A, Thomas D, Marpole D *et al*. Low density lipoprotein: a metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchnic bed. *J Clin Invest* 1978;**61**:867-873.
240. Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD *et al*. Reduced plasma peroxyl radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. *Diabetes* 1994;**43**:1010-1014.
241. Vinik AI, Erbas T, Park TS *et al*. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;**24**:1476-1485.
242. Assert R, Scherk G, Bumbure A *et al*. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia* 2001;**44**:188-195.
243. Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;**280**: H1480-H1489.
244. Hafer-Macko CE, Ivey FM, Gyure KA *et al*. Thrombomodulin deficiency in human diabetic nerve microvasculature. *Diabetes* 2002;**51**:1957-1963.
245. Ceriello A, Giacomello R, Stel G *et al*. Hyperglycaemia-induced thrombin formation in diabetes: the possible role of oxidative stress. *Diabetes* 1995;**44**:924-928.
246. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A *et al*. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. *Diabetologia* 1990;**33**:163-167.
247. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H *et al*. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;**15**:1114-1120.
248. Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R *et al*. Plasilent myocardial ischaemia-silent myocardial ischaemia-activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;**21**:1378-1382.
249. Taegtmeier H. Cardiac Metabolism as a target for the treatment of Heart failure. *Circulation* 2004;**110**:894-896.
250. Rodrigues B, Camm MC, McNeill GH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998;**180**:53-57.
251. Murray AG, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet* 2004;**364**:1786-1788.
252. Swan GW, Anker SD, Walton C, Godsend EF, Clark AL, Leyva F *et al*. Insulin resistance in chronic failure: relation to severity and etiology of Heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:527-532.
253. Pogatsa G. Metabolic energy Metabolism in diabetes: therapeutic implications. *Coron Artery Dis* 2001;**12**(Suppl. 1):S29-S33.
254. Yokoyama I, Monomura S, Ohtake T, Yonekura K, Nishikawa J, Sasaki Y *et al*. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1472-1477.
255. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse JS, Thompson MA, Rohrbek SC *et al*. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:1661-1669.
256. Ziegler D, Gries FA, Spuler M *et al*. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: the epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 1992;**6**:49-57.
257. O'Brien IA, O'Hara JP, Lewin IG *et al*. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes: a controlled study based on Heart rate variability. *Q J Med* 1986;**61**:957-967.
258. A desktop to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabetic Med* 1999;**16**:716-730.
259. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, eds. *Handbook of Exercise in Diabetes*. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. p463-496.
260. Hilsted J, Parving HH, Christensen NJ *et al*. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. *J Clin Invest* 1981;**68**:1427-1434.
261. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C *et al*. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989;**70**:591-597.
262. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ *et al*. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001;**24**:1793-1798.
263. Wackers FJT, Joung LH, Inzucchi SE *et al*. Detection of silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. *Diabetes Care* 2004;**27**:1954-1961.
264. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G *et al*. Silent myocardial ischaemia in patients with diabetes. Who to screen. *Diabetes Care* 1999;**22**:1396-1400.
265. Vinik AL, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001;**68**:928-944.
266. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;**28**:2289-2304.
267. Gale EAM. Editorial: the myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;**10**:1873-1875.
268. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2005;**355**:1551-1562.
269. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI *et al*. Definition of metabolic

- syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;**109**:433–438.
270. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003;**163**:427–436.
 271. Kereiakes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation* 2003;**108**:1552.
 272. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD *et al*. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;**34**:416–422.
 273. Hanley AJ, Williams K, Stern MP *et al*. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002;**25**:1177–1184.
 274. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM *et al*. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 1985;**248**:e286–e291.
 275. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein Metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000;**7**:325–331.
 276. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999;**22**(Suppl. 3):C10–C13.
 277. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR *et al*. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;**181**(Suppl. 3):S462–S472.
 278. Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;**13**:174–178.
 279. Rocchini AP, Key J, Bondie D *et al*. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989;**321**:580–585.
 280. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001;**19**:523–528.
 281. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G *et al*. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;**102**:42–47.
 282. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR *et al*. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. *Lancet* 1999;**353**:1649–1652.
 283. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N *et al*. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;**286**:327–334.
 284. Ridker PM, Buring JE, Cook NR *et al*. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;**107**:391–397.
 285. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP *et al*. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;**51**:1131–1137.
 286. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977–986.
 287. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes* 1996;**45**:1289–1298.
 288. Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;**28**:415–418.
 289. Standl E, Balletshofer B, Dahl B *et al*. Predictors of 10 year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996;**39**:1540–1545.
 290. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G *et al*. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;**141**:421–431.
 291. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**: 854–865.
 292. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is or is it? *Lancet* 1997;**350**(Suppl. 1):S1 4–9.
 293. Standl E, Schnell O. A new look at the Heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000;**43**:1455–1469.
 294. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T *et al*. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;**339**:229–234.
 295. Stratton I, Adler AI, Neil HA *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;**321**:405–412.
 296. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM *et al*. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnoses of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**:1129–1134.
 297. Khaw KT, Wareham N, Bingham S *et al*. Association of hemoglobin A 1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;**141**:413–420.
 298. Alberti KGMM, Balkau B, Standl E *et al*. Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in Europe. *Eur Heart J* 2005;**7**(Suppl. D):D1–D26.
 299. Alberti KGMM. IDF Consensus on the Metabolic Syndrome: Definition and Treatment. 2005 <http://www.idf.org/webcast>.
 300. Bonora E, Targher G, Formentini F *et al*. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona diabetes complications study. *Diabetic Med* 2002;**21**:52–58.
 301. Pastors JG, Warshaw H, Daly H *et al*. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;**25**: 608–613.
 302. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH *et al*. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;**27**:2518–39.
 303. UK Prospective Diabetes Study Group: Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients (UKPDS 7) *Metabolism* 1990;**39**:905–912.
 304. NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patient education models for diabetes. London, National Institute for Clinical Excellence, 2003. www.nice.org.uk.
 305. Gary TL, Genkinger JM, Gualler E *et al*. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *The Diabetes Educator* 2003;**29**:488–501.
 306. Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA *et al*. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 2005;**54**:158–165.
 307. Diabetes Prevention Research Group. Impact of intensive life style and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Programme. *Diabetes Care* 2005;**28**:888–894.
 308. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA *et al*. Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;**25**:148–298.
 309. Gaede P, Vedel P, Larsen N *et al*. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;**348**:383–393.
 310. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabet* 2003;**27**(Suppl. 2):1–140. <http://www.diabetes.ca>.
 311. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM *et al*. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966–2004) *Curr Med Res Opin* 2005;**21**:173–183.
 312. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G *et al*. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;**28**:1510–1517.
 313. Monnier L, Lapinski H, Colette C Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;**26**:881–885.
 314. Rihl J, Biermann E, Standl E. Insulinresistenz und Typ 2-Diabetes: Die IRIS-Studie. *Diabetes Stoffwechsel* 2002;**11**:150–158.
 315. Okkubo Y, Kishikawa H, Araki E *et al*. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabet Res Clin Pract* 1995;**28**:103–117.
 316. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.

- Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;**353**:2643–2653.
317. Temelkova-Kurktschew TS, Koehler C, Henkel E *et al.* Post-challenge plasma glucose and glycaemic spikes are more strongly associated with Atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000;**23**:1830–1834.
318. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;**68**: 1096–1105.
319. Reference taken out at proof stage.
320. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1279–1289.
321. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J *et al.* The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med* 1996;**13**:80–83.
322. Norhammar AM, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose, independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;**22**:1827–1831.
323. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H *et al.* Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999;**25**: 2626–2632.
324. Otter W, Kleybrink S, Doering W *et al.* Hospital outcome of acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004;**21**:183–187.
325. Malmberg K, Rydén L, Efendic S *et al.* Randomized trial of insulinalgucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI) study: effects on mortality at 1 year. *Am Coll Cardiol* 1995;**26**:57–65.
326. Malmberg, Rydén 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.
327. Schnell O, Doering W, Schäfer O *et al.* Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. The Munich Registry. *Diabetes Care* 2004;**27**:455–460.
328. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;**28**(Suppl. 1):S4–S36.
329. Häring HU, Joost HG, Laube H *et al.* Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. In: Scherbaum WA, Landgraf R, eds. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Diabetes und Stoffwechsel 2003;**12**(Suppl. 2). <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de> (updated 2004).
330. Turner RC, Cull CA, Frighi V *et al.* UKPDS 49. Glycaemic control with diet, sulphonylurea, metformin and insulin therapy in patients with type 2 diabetes: progressive requirement for multiple therapies. *JAMA* 1999;**281**:2005–2012.
331. Standl E, Füchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;**46**(Suppl. 1):M30–M36.
332. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP *et al.* Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;**28**:154–163
333. Füchtenbusch M, Standl E, Schatz H. Clinical efficacy of new thiazolidindiones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocr Diab* 2000;**108**:151–163
334. Yki-Järvinen H. Comparison of insulin regimes for patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Endocr Diabet* 2000;**7**:175–183.
335. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;**16**:434–444.
336. Turner RC, Millns H, Neil HAW *et al.* for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). *BMJ* 1998;**316**:823–828.
337. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML *et al.* LDL cholesterol as a strong risk predictor of coronary Heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;**20**:830–835.
338. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;**3**:213–219.
339. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM *et al.* Dyslipidaemia and hypertriglyceridaemia predict coronary Heart disease events in middle-aged patients with NIDDM Diabetolo. *Diabetes* 1997;**46**:1354–1359.
340. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K *et al.* Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary Heart disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000;**43**:148–155.
341. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary Heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;**344**:1383–1389.
342. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J *et al.* Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;**20**:614–620.
343. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ *et al.* Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary Heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Int Med* 1999;**159**:2661–2667.
344. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005–2016.
345. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH *et al.*, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;**350**:1495–1504.
346. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD *et al.*, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:1424–1435.
347. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practice. Executive Summary. *Eur Heart J* 2003;**24**:1601–1610.
348. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB *et al.*, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Programme. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;**110**:227–239.
349. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR *et al.*, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:1149–1158.
350. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:685–696.
351. Kharlip J, Naglieri R, Mitchell BD, Ryan KA, Donner TW. Screening for silent coronary Heart disease in type 2 diabetes: clinical application of American Diabetes Association guidelines. *Diabetes Care* 2006;**29**:692–694.
352. Koskinen P, Manttari M, Manninen V *et al.* Coronary Heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;**15**:820–825.
353. Rubins HB, Robins SJ, Collins D *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary Heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;**241**:410–418.
354. Rubins HB, Robins SJ, Collins D *et al.* Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;**162**:2597–2604.
355. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1849–1861.
356. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *BMJ* 1991;**302**:493–496.
357. Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension. Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med* 1989;**149**:1942–1945.
358. Baba T, Neugebauer S, Watanabe T. Diabetic nephropathy. Its relations-

- hip to hypertension and means of pharmacological intervention. *Drugs* 1997;**54**:197–234.
359. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;**16**: 434–444.
360. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1997;**278**:2069–2074.
361. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;**105**:310–315.
362. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995;**18**:301–305.
363. Leese GP, Vora JP. The management of hypertension in diabetes: with special reference to diabetic kidney disease. *Diabet Med* 1996;**13**:401–410.
364. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;**317**:703–713.
365. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG *et al.* Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet* 1998;**351**:1755–1762.
366. Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Cederholm J, for the Steering Committee of the National Diabetes Register in Sweden. Hypertension in diabetes: trends in clinical control in repeated national surveys from Sweden 1996–99. *J Hum Hypertens* 2003;**17**:37–44.
367. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Rydén L on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* February 2007, in press. doi 10.1097/01.hjr.0000199496.23838.83.
368. Curb D, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel B, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N *et al.* Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;**276**:1886–1892.
369. Lievre M, Gueyffier F, Ekblom T *et al.* INDANA Steering Committee. Efficacy of diuretics and -blockers in diabetic hypertensive patients: results from a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000;**23**(Suppl. 2):B65–B71.
370. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH *et al.* Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;**340**:677–684.
371. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L, Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 2000;**160**:211–220.
372. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145–153.
373. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;**355**:253–259.
374. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;**338**:645–652.
375. Tatti P, Pahor M, Byington RP *et al.* Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;**21**:597–603.
376. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;**24**:2091–2096.
377. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;**351**:1941–1951.
378. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;**359**:1004–1010.
379. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L *et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999;**353**:611–616.
380. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;**288**:2981–2997.
381. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC *et al.* Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycaemia: Anti-Hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;**165**:1401–1409.
382. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;**21**:1011–1053.
383. The Hypertension Detection and Follow-up Programme Cooperative Research Group. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up programme, stratified by other risk factors. *Prev Med* 1985;**14**:312–335.
384. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T *et al.* Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;**18**:1671–1675.
385. Hansson L, Hedner T, Lund-Johanson P *et al.* Randomized trial of effects of calcium-antagonists compared with diuretics and (blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000;**356**:359–365.
386. Mancia G, Brown M, Castaigne A *et al.* Outcomes with nifedipine GITS or Co-Amizolide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension*.2003;**41**:431–436.
387. Dahlöf B, Sever P, Poulter N *et al.* The enhanced prevention of cardiovascular events with an amlodipine-based regimen compared with an atenolol-based regimen. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT—BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:895–906.
388. Norhammar A, Malmberg K, Rydén L, Tornvall P, Stenström U, Wallentin L; Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;**24**:838–844.
389. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1457–1463.
390. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey on the characteristic, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2002;**23**:1190–1201.
391. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;**102**:1014–1019.
392. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K. Glucose Metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;**359**:2140–2144.
393. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, Efendic S, Norhammar A, Silveira A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Abnormal glucose tolerance—a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med* 2004;**256**:288–297.
394. Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D *et al.* on behalf of the EUROASPIRE I and II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic coronary Heart disease patients. Findings from Heart disease patients from EUROASPIRE I and II surveys. *Diabetologia* 2004;**47**:1257–1265.
395. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons ML, Standl E, Soler-Soler J, Öhrvik J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients

- with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004;**25**:1880–1890.
396. Bartnik M. Studies on prevalence, recognition and prognostic implications. *Glucose regulation and coronary artery disease*. Karolinska Institutet, Stockholm 2005 (ISBN:91-7140-401-5).
397. Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000;**43**:218–226.
398. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1534–1539.
399. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Nüller JE, Maclure M, Sherwood JB, Mittleman MA. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. Comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001;**24**:1422–1427.
400. Timmer JR, van der Horst IC, de Luca G, Ottervanger JP, Hoortje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Dambrink JH, Gosselink M, Zijlstra F, van 't Hof AW; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;**95**:1375–1377.
401. Svensson AM, Abrahamsson P, McGuire DK, Dellborg M. Influence of diabetes on long-term outcome among unselected patients with acute coronary events. *Scand Cardiovasc J* 2004;**38**:229–234.
402. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ, for the GUSTO-I Investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:171–179.
403. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb Study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000;**21**:1750–1758.
404. Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Zeymer U, Schneider S, Gottwik MG, Senges J; MITRA Study. Intensive treatment of coronary artery disease in diabetic patients in clinical practice: results of the MITRA study. *Acta Diabetol* 2003;**40**(Suppl. 2):S343–S347.
405. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:585–591.
406. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, Skali H, McMurray JJ, Francis GS, Henis M, O'Connor CM, Diaz R, Belenkov YN, Varshavsky S, Leimberger JD, Velazquez EJ, Califf RM, Pfeffer MA. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALSartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004;**21**:1572–1578.
407. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C *et al.* on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality chart. *Eur Heart J* 2001;**22**:2085–2103.
408. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;**24**:816–823.
409. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;**314**:1512–1515.
410. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;**96**:1152–1156.
411. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS *et al.* on behalf of the ECLA Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998;**98**:2227–2234.
412. Mehta SR, Eikelboom JW, Demers C, Maggioni AP, Commerford PJ, Yusuf S. Congestive Heart failure complicating non-ST segment elevation acute coronary syndrome: incidence, predictors, and clinical outcomes. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;**83**:98–103.
413. O'Connor MC, Hathaway WR, Bates ER, Leimberger JD, Sigmon KN, Keirakos DJ, George BS, Samaha JK, Abbott-Smith CW, Candela RJ, Topol EJ, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive Heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J* 1997;**133**:663–673.
414. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JM, Warnica JW *et al.* Predictors of late development of Heart failure in stable survivors of myocardial infarction. The CARE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**42**:1446–1453.
415. Valeur N, Clemmensen P, Saunamaki K, Grande P, for the DANAMI-2 Investigators. The prognostic value of pre-discharge exercise testing after myocardial infarction treated with either primary PCI or fibrinolysis: a DANAMI-2 sub-study. *Eur Heart J* 2005;**26**:119–127.
416. Campbell RWF, Wallentin L, Verheugt FWA, Turpie AGG, Maseri A, Kle-in W, Cleland JGF, Bode C, Becker R, Anderson J, Bertrand ME, Conti CR. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998;**21**:314–322.
417. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkino DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FVA, Wijns W; Task Force of the ESC. Acute coronary syndromes acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;**24**:28–66.
418. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W; Task Force of the ESC. Acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;**23**:1809–1840.
419. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dal-longeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D *et al.*; Third Joint Task Force of the European and other Societies. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. *Eur J Cardiovasc Preven Rehab* 2003;**10**(Suppl. 1):S1–S78.
420. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999;**16**:716–730. <http://www.staff.ncl.ac.uk/Philip.home/guidelines>.
421. International Diabetes Association 2005—Clinical Guidelines Task Force—Global Guidelines for type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
422. Fibrinolytic Therapy Trialists (FFT) Collaborative Group. Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;**343**:311–322.
423. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;**293**:2908–2917.
424. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;**359**:1805–1811.
425. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Näslund U, Ståhle E, Swahn E, Wallentin L and the FRISC-II Investigators. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease. *JACC* 2002;**40**:1902–1914.
426. Freemantle N, Cleland J, Young P *et al.* Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;**318**:1730–1737.
427. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson Å, Rydén L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large scale studies. *Eur Heart J* 1989;**10**:423–428.
428. Kjekshus J, Gilpin E, Blackey AR, Henning H, Ross J. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;**11**:43–50.
429. Jonas M, Reichel-Reiss H, Boyko V, Shotan A *et al.* for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;**77**:1273–1277.
430. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997;**34**:248–253.
431. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;**339**:489–497.
432. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are b-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who

- have chronic Heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;**146**:848–853.
433. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C; Task Force on Beta-Blockers of the ESC. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;**25**:1341–1362.
434. Gheorghide M, Goldsten S. b-blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation* 2002;**106**:394–398.
435. Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989;**299**:1187–1192.
436. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–85.
437. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al, The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. The effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494–502.
438. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;**90**:625–628.
439. Patrono CP, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004;**25**:166–181.
440. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004;**164**:2106–2610.
441. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997;**96**:4239–4245.
442. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;**362**:782–788.
443. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML; EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; **26**:1369–1378.
444. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. The CREATEECLA trial group investigators. *JAMA* 2005;**293**:437–446.
445. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;**345**:1359–1367.
446. Wallner S, Watzinger N, Lindschinger M et al. Effects of intensified life style modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest* 1999;**29**:372–379.
447. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Sones FM, Fergusson DJ. Myocardial revascularization by internal mammary artery implant procedures. Clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;**54**:359–370.
448. Sheldon WC, Favaloro RG, Sones FM, Effler DB. Reconstructive coronary artery surgery. Venous autograft technique. *JAMA* 1970;**213**:78–82.
449. Gruentzig A, Hirzel H, Goebel N et al. Percutaneous transluminal dilatation of chronic coronary stenoses. First experiences. *Schweiz Med Wochenschr* 1978;**108**:1721–1723.
450. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997;**96**:2551–2556.
451. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:418–423.
452. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;**67**:1045–1052.
453. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;**91**:979–989.
454. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001;**103**:1218–1224.
455. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;**94**:1818–1825.
456. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA et al., for the Dynamic Registry. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2002;**90**:1062–1067.
457. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1348–1354.
458. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1122–1129.
459. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;**96**:1761–1769.
460. Detre KM, Guo P, Holubkov R et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomized and observational components of the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1999;**99**:633–640.
461. Mathew V, Frye RL, Lennon R, Barsness GW, Holmes DR. Comparison of survival after successful percutaneous coronary intervention of patients with diabetes mellitus receiving insulin versus those receiving only diet and/or oral hypoglycaemic agents. *Am J Cardiol* 2004;**93**:399–403.
462. Ong ATL, Aoki J, van Mieghem CAG et al. Comparison of short- (one month) and long- (twelve months) term outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol* 2005;**96**:358–362.
463. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshall WG. Risks of bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1990;**49**:210–217.
464. Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long-term survival. *Circulation* 1995;**92**:2245–2251.
465. Magee MJ, Dewey TM, Acuff T et al. Influence of diabetes on mortality and morbidity: off-pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;**72**:776–781.
466. Bucerius J, Gummert JF, Walther T et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**51**:11–16.
467. Tang GH, Maganti M, Weisel RD, Borger MA. Prevention and management of deep sternal wound infection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**16**:62–69.
468. Elezi S, Katrati A, Pache J et al. Diabetes and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:1866–1873.
469. Marso SP, Giorgi LV, Johnson WL et al. Diabetes mellitus is associated with a shift in the temporal risk profile of in-hospital death after percutaneous coronary intervention: an analysis of 25,223 patients over 20 years. *Am Heart J* 2003;**145**:270–277.
470. The Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;**335**:217–225 [Erratum in: *N Engl J Med* 1997;**336**:147].
471. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilsley CD, Sigwart U, Rickards AF, the CABRI Investigators. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001;**87**:947–950.
472. Zhao XQ, Brown BG, Stewart DK et al. Effectiveness of revascularization in the Emory angioplasty versus surgery trial. A randomized comparison of coronary angioplasty with bypass surgery. *Circulation* 1996;**93**:1954–1962.
473. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, Hampton JR. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomized intervention treatment of angina. *Lancet* 1998;**352**:1419–1425.
474. Abizaid A, Costa MA, Centemero M et al., the ARTS Investigators. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the

- Arterial Revascularization Therapy Study. *Circulation* 2001;**104**:533–538.
475. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J *et al.*, for the ERACI II Investigators. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:51–58.
476. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:965–970.
477. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD *et al.*, Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study No.385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1555–1566.
478. O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients! *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:20–22.
479. Niles NW, McGrath PD, Malenka D *et al.*, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1008–1015.
480. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ *et al.*, DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;**112**:2175–2183.
481. Finn AV, Palacios IF, Kastrati A, Gold HK. Drug-eluting stents for diabetes mellitus. A rush to judgment? *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:479–483.
482. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:922–928.
483. Scheen AJ, Warzee F, Legrand VMG. Drug-eluting stents: a meta-analysis in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;**25**:2167–2168.
484. Eefting F, Nathoe H, van Dijk D *et al.* Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation* 2003;**108**:2870–2876.
485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005;**352**:2174–2183.
486. Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization—things may not be as they seem. *N Engl J Med* 2005;**352**:2235–2237.
487. Marso SP, Ellis SG, Tuzcu EM *et al.* The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularisation in diabetics. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1269–1277.
488. Schwartz L, Kip KE, Frye RL, Alderman EL, Schaff HV, Detre KM. Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 2002;**106**:2652–2658.
489. Marso SP. Optimizing the diabetic formulary: beyond aspirin and insulin. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:652–661.
490. Breeman A, Hordijk M, Lenzen M *et al.* Treatment decisions in stable coronary artery disease in a broad range of European practices. Insights from the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *J Thor Cardiovasc Surg* 2006;**132**:1001–1009.
491. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K *et al.*, American College of Cardiology; American Heart Association task force on practice guidelines. Committee on the management of patients with chronic stable angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;**107**:149–158.
492. van Bergen PF, Deckers JW, Jonker JJ, van Domburg RT, Azar AJ, Hofman A. Efficacy of long-term anticoagulant treatment in subgroups of patients after myocardial infarction. *Br Heart J* 1995;**74**:117–121.
493. Quinn MJ, Moliterno DJ. Diabetes and percutaneous intervention: the sweet smell of success? *Am Heart J* 2003;**145**:203–205.
494. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;**25**:190–198.
495. Angeja BG, de Lemos J, Murphy SA *et al.*, TIMI Study Group. Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular flow after fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 2002;**144**:649–656.
496. O'Neill WW, de Boer MJ, Gibbons RJ *et al.* Lessons from the pooled outcome of the PAMI, Zwolle and Mayo clinic randomized trials of primary angioplasty versus thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 1998;**10**:4–10.
497. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ, PCAT Collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003;**145**:47–57.
498. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ *et al.* Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;**341**:1413–1419.
499. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ *et al.* Coronary Atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:946–953.
500. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, McFadden EP, Lablanche J-M, Bertrand ME. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:476–485.
501. Malmberg K, Rydén L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988;**9**:259–264.
502. Hsu LF, Mak KH, Lau KW *et al.* Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or fibrinolysis. *Heart* 2002;**88**:260–265.
503. Thomas K, Ottervanger JP, de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Zijlstra F. Primary angioplasty compared with thrombolysis in acute myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;**22**:647–649.
504. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Comparison of two treatments for multivessel coronary artery disease in individuals with diabetes (FREEDOM). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00086450>.
505. Kapur A, Malik IS, Bagger JP *et al.* The Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *Am Heart J* 2005;**149**:13–19.
506. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:1115–1149.
507. von Bibra, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Rydén L. Tissue Doppler imaging for the detection and quantification of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005;**2**:24–30.
508. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P *et al.* Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**:2081–2087.
509. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y *et al.*, the EPICAL Investigators. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:734–742.
510. Kristiansson K, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Glucose tolerance and blood pressure in a population-based cohort study of males and females: the Reykjavik Study. *J Hypertens* 1995;**13**:581–586.
511. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1971;**285**:1441–1446.
512. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;**27**:1879–1884.
513. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. NHANES I Epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;**161**:996–1002.
514. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men—morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001;**249**:253–261.
515. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A *et al.* Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;**20**:447–455.

516. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K *et al.* The association between glucose abnormalities and Heart failure in the population based Reykjavík Study. *Diabetes Care* 2005;**28**:612–616.
517. Johansson S, Wallander MA, Ruigómez A, Garcia Rodríguez LA. Incidence of newly diagnosed Heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2001;**3**:225–231.
518. Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyörälä K. Incidence of Heart failure in eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J* 1992;**13**:588–593.
519. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive Heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;**34**:29–34.
520. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F *et al.* on behalf of the Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Congestive Heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Diabetes Med* 1997;**23**:213–218.
521. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A *et al.* The prognosis of Heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;**22**:1318–1327.
522. De Groot P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E *et al.* Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive Heart failure. *Eur Heart J* 2004;**25**:656–662.
523. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, Gudnason V, Rydén L. Glucose abnormalities and Heart failure predict poor prognosis in the population based Reykjavík Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;**12**:465–471.
524. Solang L, Malmberg K, Rydén L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Eur Heart J* 1999;**20**:789–795.
525. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of Heart failure. *Lancet* 1993;**342**:821–828.
526. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D *et al.* Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with Heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992;**86**:431–438.
527. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman S *et al.* Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with Heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J* 2000;**139**:1081–1087.
528. Effects of enalapril on mortality in severe congestive Heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;**316**:1429–1435.
529. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ *et al.* on behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic Heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE-II. *Lancet* 2000;**355**:1582–1587.
530. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive Heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:293–302.
531. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JG *et al.* Efficacy and safety of 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.
532. Pfeffer M, Braunwald E, Moyé *et al.* on behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;**327**:669–677.
533. Moyé LA, Pfeffer MA, Wun CC *et al.* Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. Survival and ventricular enlargement study. *Eur Heart J* 1994;**15**(Suppl. B):2–8.
534. Hering RMC, deBoer A, Stricker BHC, Leufkens HGM, Porsius A. Hypoglycaemia associated with the use of inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *Lancet* 1996;**345**:1195–1198.
535. Morris AD, Boyle DIR, McMahon AD *et al.* ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997;**20**:1363–1379.
536. Dickstein K, Kjekshus J; the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002;**360**:752–760.
537. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazques EJ *et al.* for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by Heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893–1906.
538. Granger CB, McMurray J, Yusuf S *et al.* for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative Trial. *Lancet* 2003;**362**:772–776.
539. Opie LH, Thomas M. Propranolol and experimental myocardial infarction: substrate effects. *Postgrad Med J* 1976;**52**(Suppl. 4):124–133.
540. Dávila-Román VG, Vedala G, Herrero P, de las Fuentes L, Rogers JG, Kelly DP *et al.* Altered myocardial fatty acid and glucose Metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:271–277.
541. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;**353**:9–13.
542. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J *et al.* for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with Heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;**283**:1295–1302.
543. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H, Wikstrand J; MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic Heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;**149**:159–167.
544. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P *et al.* for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic Heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651–1658.
545. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M *et al.* for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:7–13.
546. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive Heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995;**57**:601–609.
547. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe Heart failure. *N Engl J Med* 1999;**341**:709–717.
548. Parsonage WA, Hetmanski D, Cowley AJ. Beneficial haemodynamic effects of insulin in chronic Heart failure. *Heart* 2001;**85**:508–513.
549. McNulty PH, Pfau S, Deckelbaum LI. Effect of plasma insulin level on myocardial blood flow and its mechanism of action. *Am J Cardiol* 2000;**85**:161–165.
550. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced Heart failure. *Am Heart J* 2005;**149**:168–174.
551. Khoury VK, Haluska B, Prins J, Marwick TH. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart* 2003;**89**:61–65.
552. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2004. *Diabetes Care* 2004;**27**(Suppl. 1):S5–S19.
553. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive Heart failure. *Clin Sci* 2000;**99**:27–35.
554. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, Palloschi A, Setola E, Puccetti P *et al.* Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;**146**:E18.
555. Thrainsdottir IS, von Bibra H, Malmberg K, Rydén L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and Heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;**44**:101–108.
556. Lewis JF, DaCosta M, Wargovich T, Stacpoole P. Effects of dichloroacetate in patients with congestive Heart failure. *Clin Cardiol* 1998;**21**:888–889.
557. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983–988.
558. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the An-Ticoagulation and Risk Factors in Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;**285**:2370–2375.

559. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Silent myocardial ischemia/Silent myocardial ischemia/ath VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;**74**:236–241.
560. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;**96**:2455–2461.
561. Levy S, Maarek M, Coumel P *et al.* Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;**99**:3028–3035.
562. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;**98**:476–484.
563. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;**271**:840–844.
564. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;**1**:526–529.
565. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;**154**:1449–1457.
566. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;**147**:1561–1564.
567. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M: Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994;**25**:1157–1164.
568. Davis TME, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC, for the UK Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Arch Intern Med* 1999;**159**:1097–1103.
569. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen ATRIAL FIBRILLATION/ASAK Study. *Lancet* 1989;**1**:175–179.
570. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CTRIAL FIBRILLATION Study Coinvestigators. Canadian Atrial fibrillation Anticoagulation (CTRIAL FIBRILLATION) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;**18**:349–355.
571. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;**323**:1505–1511.
572. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;**30**:1223–1229.
573. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;**327**:1406–1412.
574. The Stroke Prevention in Atrial fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. 1. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;**116**:1–5.
575. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, Halperin JL, for the Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (the Stroke Prevention in Atrial fibrillation [SPATRIAL FIBRILLATION-III] Study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999;**12**:1080–1087.
576. Illien S, Maroto-Jarvinen S, von der Recke G, Hammerstingl C, Schmidt H, Kuntz-Hegner S, Luderitz B, Omran H. Atrial fibrillation: relation between clinical risk factors and transoesophageal echocardiographic risk factors for thromboembolism. *Heart* 2003;**89**:165–168.
577. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;**131**:492–501.
578. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A *et al.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;**119**:1945–2065.
579. SPATRIAL FIBRILLATION Investigators. The Stroke Prevention in Atrial fibrillation III Study: rationale, design and patient features. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1997;**5**:341–353.
580. Gage BF, Waterman AD, Shannon W *et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;**285**:2864–2870.
581. Wang TJ, Massaro JM, Levy D *et al.* A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;**290**:1049–1056.
582. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BSP, Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation. Stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;**110**:2287–2292.
583. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;**27**:1979–2030.
584. Singer DE, Albers GW, Dalen JA, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**:429–456.
585. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluzka M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;**22**:1374–1450.
586. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;**136**:205–212.
587. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, Stampfer MJ, Manson JE. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;**107**:2096–2101.
588. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Related articles. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;**91**:2591–2595.
589. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999;**354**:1968–1969.
590. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;**26**:2142–2147.
591. Cosentino F, Egidy Assenza G. Diabetes and inflammation. *Herz* 2004;**29**:749–759.
592. O'Brien IA, Mc Fadden JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;**79**:495–502.
593. Forsen A, Kangro M, Sterner G, Norrgren K, Thorsson O, Wollmer P, Sundkvist G. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med* 2004;**21**:852–858.
594. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 2004;**27**:175–181.
595. Rozanski GJ, Xu Z. A metabolic mechanism for cardiac K⁺ channel remodeling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;**29**:132–137.
596. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;**49**:95–108.
597. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, Heine RJ, Nijpels G, Heethaar RM, Bouter LM. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2000;**43**:561–570.
598. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM *et al.* Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991;**34**:182–185.
599. Navarro X, Kennedy WR, Lowenson RB *et al.* Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1990;**39**:802–806.
600. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuiji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycaemia with reduced Heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;**86**:309–312.
601. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diabetes, glucose, insulin, and Heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2005;**28**:668–674.
602. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, Low PA, Dyck PJ. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;**76**:240–245.
603. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;**287**:

- 2570–2581.
604. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D *et al.* Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;**18**: 185–192.
605. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;**91**:1472–1479.
606. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N *et al.* Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;**24**:1433–1437.
607. Mozes G, Keresztury G, Kadar A, Magyar J, Sipos B, Dzsinih S, Gloviczki P. *Atherosclerosis in amputated legs of patients with and without diabetes mellitus.* *Int Angiol* 1998;**17**:282–286.
608. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH: Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988;**31**:16–23.
609. Dormandy JA, Rutherford RB; TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000;**31**:S1–S296.
610. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005;**366**:1725–1735.
611. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;**344**:1608–1621.
612. Hess H, Mietaschik A, Deichsel G. Drug induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double blind arteriographic controlled trial. *Lancet* 1985;**1**:416–419.
613. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329–1339.
614. Kalani M, Apelqvist J, Blomback M *et al.* Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Diabetes Care* 2003;**26**:2575–2580.
615. Loosemore T, Chalmers T, Dormandy J. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994;**13**:133–142.
616. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995;**38**:1061–1068.
617. Mankovsky BN, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;**20**:268–287.
618. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless ME *et al.* Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999;**22**:1077–1083.
619. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M, Rohmboldt ME, Palumbo PJ, Whisnant JP, Elveback LP. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;**27**:2033–2039.
620. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1996;**27**:1316–1318.
621. Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic cohort. *Mayo Clin Proc* 1983;**58**:56–58.
622. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, Morris AD, Waugh NR, Gatling W, Gale EA, Patterson CC, Qiao, Z, Keen, H. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke* 2003;**34**:418–421.
623. Johnston CS, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003;**28**:280–285.
624. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;**358**:1033–1041.
625. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes (Technical review). *Diabetes Care* 1997;**20**:1767–1771.
626. Sivenius J, Laakso M, Piekkari Sr, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 1992;**23**:851–854.
627. Diener F, Coccheri S, Libretti A *et al.* European stroke prevention study 2. Dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;**143**:1–13.
628. Diener F, Bogousslavsky J, Brass LM *et al.* Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:331–337.
629. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W *et al.* for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;**354**:1706–1717.
630. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:929–935.
631. Imray CH, Tiivas CA. Are some strokes preventable? The potential role of transcranial doppler in transient ischaemic attacks of carotid origin. *Lancet Neurol* 2005;**4**:580–586.
632. Goldstein LB, Adams R, Becker K *et al.* Primary prevention of ischemic stroke. A statement for health care professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;**32**:280–293.
633. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy. Observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke* 2003;**34**:2568–2573.
634. Goodney PP, Schermerhorn ML, Powell RJ. Current status of carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2006;**43**:406–411.
635. Wardlaw JM, delZoppo GJ, Yamaguchi T. *Thrombolysis in acute ischemic stroke (Cochrane review).* In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford Update Software 2002.
636. Sulter G, Elting JW, Langedijk M *et al.* Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;**34**:101–104.
637. European Stroke Initiative Executive and Writing Committee. The European stroke initiative recommendations for stroke management: update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;**314**:1303–1306.
638. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;**21**:69–78.
639. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycaemia. *Crit Care Clin* 2001;**17**:107–124.
640. Hill M, McCallum R. Altered transcriptional regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following endotoxin treatment. *J Clin Invest* 1991;**88**:811–816.
641. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond.)* 2001;**101**:739–747.
642. Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA *et al.* Adrenalin increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001;**534**:269–278.
643. Flores EA, Istfan N, Pomposelli JJ *et al.* Effect of interleukin-1 and tumor necrosis factor/cachectin on glucose turnover in the rat. *Metabolism* 1990;**39**:738–743.
644. Sakurai Y, Zhang XJ, Wolfe RR. TNF directly stimulates glucose uptake and leucine oxidation and inhibits FFA flux in conscious dogs. *Am J Physiol* 1996;**270**:E864–E872.
645. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;**130**:43–52.
646. Capes SE, Hunt D, Malmberg K *et al.* Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;**355**: 773–778.
647. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD *et al.* Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;**146**:351–358.
648. Suematsu Y, Sato H, Ohtsuka T *et al.* Predictive risk factors for delayed extubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels* 2000;**15**:214–220.
649. Krinsley JS. Association between hyperglycaemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;**78**:1471–1478.
650. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycaemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005;**146**:30–34.
651. Capes SE, Hunt D, Malmberg K *et al.* Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;**32**:2426–2432.
652. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycaemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;**46**:335–342.
653. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham M *et al.* The impact of hyperglycaemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005;**58**:47–50.

654. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycaemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma* 2003;**55**:33–38. 6
655. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD *et al.* Relationship of early hyperglycaemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004;**56**:1058–1062.
656. Gore DC, Chinkes D, Hegggers J *et al.* Association of hyperglycaemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001;**51**:540–544.
657. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, Vanhoutte T, Van Damme A, Schetz M, Wouters PJ, Van den Bergh G. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur Heart J* 2006;**27**:2716–2724.
658. Van den Bergh G, Schoonheydt K, Bex P *et al.* Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;**64**:1348–1353.
659. Van den Bergh G, Wilmer A, Hermans G *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;**354**:449–461.
660. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;**79**:992–1000.
661. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycaemic control. *Endocr Pract* 2004;**10**(Suppl. 2):46–52.
662. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycaemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004;**10**(Suppl. 2):21–33.
663. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attempting to maintain normoglycaemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycaemia. *Anesth Analg* 1999;**89**:1091–1095.
664. Carvalho G, Moore A, Qizilbash B *et al.* Maintenance of normoglycaemia during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;**99**:319–324.
665. Van den Bergh G, Wouters PJ, Bouillon R *et al.* Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycaemic control. *Crit Care Med* 2003;**31**:359–366.
666. Finney SJ, Zekveld C, Elia A *et al.* Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;**290**:2041–2047.
667. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J* 1994;**8**:43–53.
668. Van den Bergh G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;**114**:1187–1195.
669. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D *et al.* Strict blood glucose control with insulin in critically ill patients protects hepatocytic mitochondrial ultrastructure and function. *Lancet* 2005;**365**:53–59.
670. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D *et al.* Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005;**115**:2277–2286.
671. Weekers F, Giuletti A-P, Michalaki M *et al.* Endocrine and immune effects of stress hyperglycaemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003;**144**:5329–5338.
672. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F *et al.* Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycaemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:219–226.
673. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ *et al.* Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients, as indicated by circulating mannose-binding lectin and C-reactive protein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:1082–1088.
674. Das UN. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care* 2003;**9**:375–383.
675. Jonassen A, Aasum E, Riemersma R *et al.* Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;**14**:615–623.
676. Gao F, Gao E, Yue T *et al.* Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischaemia-reperfusion: the role of PI3-kinase, Akt and eNOS phosphorylation. *Circulation* 2002;**105**:1497–1502.
677. Jonassen A, Sack M, Mjos O, Yellon D. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signalling. *Circ Res* 2001;**89**:1191–1198.
678. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;**78**:1650–1657.
679. Pagano E, Brunetti M, Tediosi F *et al.* Costs of diabetes. A methodological analysis of the literature. *Pharmacoeconomics* 1999;**15**:583–595.
680. Songer TJ. The economic costs of NIDDM. *Diabetes Metab Rev* 1992;**8**:389–404.
681. American Diabetes Association. *Direct and indirect costs of diabetes in the United States in 1987*. Alexandria, VA: ADA; 1987.
682. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1994;**17**:616–623.
683. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;**21**:296–309.
684. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003;**26**:917–932.
685. Huse DM, Oster G, Killen AR *et al.* The economic costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1989;**262**:2708–2713.
686. Kegler MC, Lengerich EJ, Norman M *et al.* The burden of diabetes in North Carolina. *N C Med J* 1995;**56**:141–144.
687. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**78**:809A–809F.
688. Warner DC, McCandless RR, De Nino LA *et al.* Costs of diabetes in Texas, 1992. *Diabetes Care* 1996;**19**:1416–1419.
689. Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S *et al.* The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003;**81**:19–27.
690. Chale SS, Swai AB, Mujinja PG *et al.* Must diabetes be a fatal disease in Africa? Study of costs of treatment. *BMJ* 1992;**304**:1215–1218.
691. Dawson KG, Gomes D, Gerstein H *et al.* The economic cost of diabetes in Canada, 1998. *Diabetes Care* 2002;**25**:1303–1307.
692. Lin T, Chou P, Lai MS *et al.* Direct costs-of-illness of patients with diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;**54**(Suppl. 1):S43–S46.
693. McKendry JB. Direct costs of Diabetes Care: a survey in Ottawa, Ontario 1986. *Can J Public Health* 1989;**80**:124–128.
694. Phillips M, Salmeron J. Diabetes in Mexico—a serious and growing problem. *World Health Stat Q* 1992;**45**:338–346.
695. Gerard K, Donaldson C, Maynard AK. The cost of diabetes. *Diabet Med* 1989;**6**:164–170.
696. Gray A, Fenn P, McGuire A. The cost of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in England and Wales. *Diabet Med* 1995;**12**:1068–1076.
697. Henriksson F, Jonsson B. Diabetes: the cost of illness in Sweden. *J Intern Med* 1998;**244**:461–468.
698. Henriksson F, Agardh CD, Berne C *et al.* Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in Sweden. *J Intern Med* 2000;**248**:387–396.
699. Jonsson B. Diabetes—the cost of illness and the cost of control. An estimate for Sweden 1978. *Acta Med Scand Suppl* 1983;**671**:19–27.
700. Kangas T, Aro S, Koivisto VA *et al.* Structure and costs of health care of diabetic patients in Finland. *Diabetes Care* 1996;**19**:494–497.
701. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M *et al.* The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study. *Treat Endocrinol* 2003;**2**:121–133.
702. Oliva J, Lobo F, Molina B *et al.* Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care* 2004;**27**:2616–2621.
703. Spri, Diabetessvården i vågskålen. Yngre och medelålders diabetiker rapporterar om vårdutnyttjande, ekonomi och kvalitet. Spri rapport 451. ISSN 0586–1691. 1997, Spri: Stockholm.
704. Triomphe A, Flori YA, Costagliola D *et al.* The cost of diabetes in France. *Health Policy* 1988;**9**:39–48.
705. Jonsson B. Health economic aspects of diabetes. *Endocrinol Metab* 1997;**4**(Suppl. B):135–137.
706. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;**45**:S5–S12.
707. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;**45**:S13–S17.
708. Jonsson B, Cook JR, Pedersen TR. The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial. *Diabetologia* 1999;**42**:1293–1301.
709. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J *et al.* Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomized trial in 20,536 individuals. *Lancet* 2005;**365**:1779–1785.
710. Clarke PM, Gray AM, Briggs A *et al.* Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia* 2005;**48**:868–877.
711. Casciano J, Doyle J, Casciano R *et al.* The cost-effectiveness of doxazosin for the treatment of hypertension in type II diabetic patients in the UK and Italy. *Int J Clin Pract* 2001;**55**:84–92.