

# DIABETES MELLITUS A AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU U NEMOCNÝCH NA KORONÁRNÍ JEDNOTCE V ROCE 2003

Radka Adámková, Stanislav Janoušek

Interní kardiologická klinika, FN Brno

Předkládáme analýzu 133 pacientů s diabetem mellitus (DM), kteří tvořili 32% souboru všech 414 nemocných s akutním infarktem myokardu, přijatých na naši koronární jednotku během roku 2003. U těchto nemocných jsme zjistili vyšší výskyt srdečního selhávání při přijetí a trend k vyšší mortalitě (14,3% vs. 9,3%) oproti nemocným bez DM. Také ejekční frakce levé komory stanovená ventrikulograficky při přijetí byla horší u nemocných s DM než u ostatních (45% vs. 50%). Tyto výsledky potvrzují závažnější klinický průběh akutního infarktu myokardu u nemocných s DM.

**Úvod:** Diabetes mellitus (DM) je jedním ze základních rizikových faktorů pro rozvoj aterosklerózy a tím i u akutního infarktu myokardu (AIM).

**Cíl:** V naší práci jsme se pokusili porovnat pacienty s diagnózou DM a ostatní pacienty (NDM), kteří byli hospitalizováni na koronární jednotce (KJ) s diagnózou (AIM) po stránce klinického průběhu.

**Metody a sledovaný soubor:** Retrospektivně jsme analyzovali všech 414 pacientů s AIM přijatých na KJ Interní kardiologické kliniky FN Brno v roce 2003. K analýze byly použity běžné statistické testy.

**Výsledky:** Z nemocných s AIM mělo 133 (32%) DM. Průměrný věk pacientů s AIM byl  $67 \pm 12$  let (26–96 let), u pacientů s DM byl  $70 \pm 10$  let (42–96 let), u NDM byl  $66 \pm 13$  let (26–93 let);  $P=0,005$ . V souboru pacientů s AIM převládali muži (65%,  $n=269$ ), stejně tak i v podskupinách s DM (58%,  $n=77$ ) i NDM (68%,  $n=192$ ); ( $P=0,037$ ). Zemřelo 46 (11,1%) pacientů s AIM z toho 19 (14,3%) s DM a 27 (9,3%) NDM; ( $P=0,16$ ). Koronarografováno (SKG) bylo celkem 373 (90%) pacientů s AIM, z toho 116 (87%) s DM a 257 (92%) NDM; ( $P=0,17$ ). Průměrná EF LK dle ventrikulografie (RLVG) při přijetí u koronarografovaných DM byla  $45 \pm 14\%$  ( $n=96$ ) oproti  $50 \pm 13\%$  u NDM ( $n=216$ ;  $P=0,001$ ).

**Závěry:** V souboru nemocných i v obou sledovaných podskupinách převládali muži, i když u nemocných s DM méně výrazně. Nemocní s DM měli statisticky signifikantně nižší vstupní EF LK dle RLVG a častěji selhávali v době přijetí než nemocní s NDM. SKG byla prováděna v obou podskupinách nemocných ve vysokém procentu za hospitalizace. Naše výsledky potvrzují závažnější klinický průběh AIM u nemocných s DM.

**Klíčová slova:** akutní infarkt myokardu, diabetes mellitus, klinický průběh.

## DIABETES MELLITUS AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS AT A CORONARY UNIT IN 2003

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM) is one of the major risk factors of atherosclerosis and also of acute myocardial infarction (AMI).

**Aim:** In our work we compared the patients with DM and without this diagnosis (NDM), who were admitted to Coronary Care Unit (CCU) with AMI, in terms of their clinical course.

**Methods and study group:** All 414 patients with AMI admitted to CCU of the Internal Cardiology Clinic of University Hospital in Brno within the year 2003 were analyzed retrospectively. Common statistical tests were used for this analysis.

**Results:** 133 (32%) patients with AMI also had DM. The mean age of all patients with AMI was  $67 \pm 12$  years (range 26–96), in patients with DM and NDM it was  $70 \pm 10$  years (range 42–96) and  $66 \pm 13$  years (range 26–93), respectively;  $p=0,005$ . The patients with AMI were mainly men (65%,  $n=269$ ), so were the patients in the subgroup with DM (58%,  $n=77$ ) and without DM (68%,  $N=192$ ); ( $p=0,037$ ). 46 (11.1%) patients with AMI expired, 19 (14.3%) in the DM subgroup and 27 (9.3%) NDM; ( $p=0,16$ ). Selective coronarography and ventriculography (RLVG) was performed in 373 (90%) patients with AMI, in 116 (87%) with DM and in 257 (92%) NDM; ( $p=0,17$ ). On admission, the mean ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) as determined by RLVG in patients with DM and NDM was  $45 \pm 14\%$  ( $n=96$ ) and  $50 \pm 13\%$  ( $n=216$ ), respectively;  $p=0,001$ .

**Conclusion:** The patients in all groups were predominantly men, although in patients with DM this predominance was not so marked. In patients with DM, lower EF of LV as determined by RLVG and higher rate of heart failure on admission were noticed. Selective coronarography was performed in a high proportion of patients in both groups during hospitalization. Our results confirm worse clinical course of AMI in patients with DM.

**Key words:** acute myocardial infarction, diabetes mellitus, clinical course.

Interv Akut Kardiol 2005;4:75–78

### Úvod

Diabetes mellitus (DM) nepříznivě ovlivňuje rozvoj aterosklerózy a je nezávislým významným kardiovaskulárním rizikovým faktorem<sup>(1,2,3)</sup>. DM v české populaci nyní trpí asi 7% obyvatel (z toho 92% diabetiků 2. typu)<sup>(4)</sup>. Odhaduje se, že v příštích dvou dekádách vzroste

počet nemocných DM ve světě až na 300 milionů<sup>(5)</sup>, proto WHO hovoří o epidemii DM.

SDM je spojen vyšší výskyt dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů jako je např. hypertenze, která je 1,5–2x častější u DM, a obezita, která se u pacientů s DM a ischemickou chorobou srdeční (ICHS) vyskytuje

až v 95%<sup>(6,7)</sup>. DM trpí až 30% nemocných ICHS. DM zvyšuje 2–4x incidenci ICHS, 2x riziko úmrtí při akutním infarktu myokardu (AIM) (dle některých prací mají ženy s DM toto riziko dokonce až 4x vyšší) a 3–5x riziko ischemické choroby centrálního nervového systému<sup>(8,9,10,11)</sup>. Taktéž prevalence koronární

nemoci u pacientů s DM je vysoká až 55%, oproti 2–4% v běžné populaci<sup>(12)</sup>. Roční incidence AIM u DM je 7,3%, v běžné populaci jen 1,1%<sup>(13)</sup>. Riziko vzniku nové koronární příhody mají nemocní s DM stejně vysoké jako nemocní po infarktu myokardu (IM) bez diabetu (NDM)<sup>(14)</sup>. Dále je známo, že časná i dlouhodobá mortalita pacientů s DM a AIM je vyšší než u NDM<sup>(15, 16, 17)</sup>. Více než 70% nemocných s DM zemírá na kardiovaskulární příčinu<sup>(4, 16)</sup>, což je častější než běžně udávaných 50% v ostatní populaci. Důvodem zvýšené kardiovaskulární morbidita a mortality pacientů s DM je akcelerovaná progresse aterosklerózy, její difúzní charakter a zhoršená diastolická a systolická funkce levé komory srdeční<sup>(1, 18)</sup>. V praxi z poslední doby se ukazuje, že až dvě třetiny nemocných s AIM má narušený metabolismus glukózy<sup>(16)</sup> a již abnormální glukózová tolerance je významným rizikovým faktorem<sup>(9, 22)</sup>. Zvýšená hladina glukózy při přijetí u AIM je spojena se zvýšeným rizikem hospitalizační i dlouhodobé mortality<sup>(19, 20, 21)</sup>.

#### Metoda a soubor nemocných

Provedli jsme retrospektivní analýzu zdravotnické dokumentace a statistické zpracování dat o léčebných postupech a výsledcích u nemocných hospitalizovaných pro AIM v závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti DM. Analyzováni byli všichni pacienti s AIM (s elevacemi i bez elevací ST) přijatí na koronární jednotku interní kardiologické kliniky FN Brno v období od 1. 1. 2003 do 31. 12. 2003.

Diagnóza AIM byla založena na splnění minimálně dvou z následujících kritérií: anginózní bolest trávající déle jak 20 minut, diagnostický elektrokardiografický (EKG) nálezn, biochemický průkaz nekrózy myokardu, přičemž vždy muselo být splněno kritérium biochemického průkazu nekrózy myokardu.

Diagnóza DM byla založena na anamnestickém údaji a u ostatních pak na hladině glykémie stanovené nalačno, která byla opakovaně vyšší než 7 mmol/l.

#### Výsledky

V uvedeném období bylo na koronární jednotce naší kliniky hospitalizováno celkem 414 nemocných s diagnózou AIM. Z toho 133 (32%) nemocných mělo současně diagnózu DM, z nich ve dvou případech se jednalo o DM I. typu a u 11 nemocných byla diagnóza DM stanovena nově za hospitalizace.

Průměrný věk ve sledovaných skupinách nemocných je uveden v tabulce 1. Průměrný věk u nemocných s primoinfarktem je pak v tabulce 2.

Diabetici v době přijetí měli DM léčen ve 26% (32 nemocných) pouze dietními opatřeními, v 50% (61 nemocných) dietními opatřeními

Tabulka 1. Průměrný věk nemocných

věk (roky)	všichni n=414	DM n=133	NDM n=281	porovnání DM vs. NDM
průměrný	67 ± 11	70 ± 10	66 ± 12	P=0,005
rozmezí	26–96	42–96	26–93	

Tabulka 2. Průměrných věk nemocných s primoinfarktem

věk (roky)	všichni n=258	DM n=86	NDM n=172	porovnání DM vs. NDM
průměrný	68 ± 11	69 ± 10	66 ± 12	P=0,02

Tabulka 3. Lokalizace AIM dle EKG

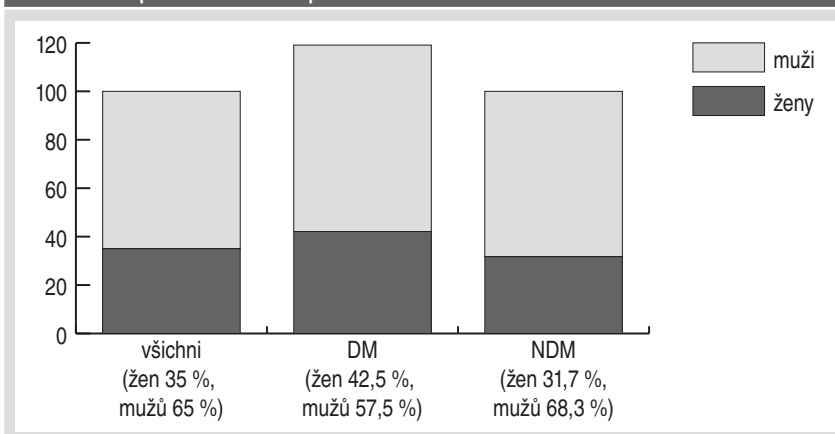
	všichni	DM	NDM
dolní stěna	186 (44,9%)	56 (42,1%)	130 (46,3%)
laterální stěna	21 (5,1%)	8 (6%)	13 (4,6%)
přední stěna	175 (42,3%)	52 (39,1%)	123 (43,8%)
nejasná lokalizace	32 (7,7%)	17 (12,8%)	15 (5,3%)

Tabulka 4. Tíže srdečního selhávání při přijetí

	Všichni	DM	NDM
Killip I	263 (63,5%)	67 (50,4%)	196 (69,8%)
Killip II	107 (25,8%)	44 (33,1%)	63 (22,4%)
Killip III	28 (6,8%)	16 (12%)	12 (4,3%)
Killip IV	16 (3,9%)	6 (4,5%)	10 (3,6%)

Killip I vs Killip II–III (P=0,001), Killip I–II vs Killip III–IV (P=0,007)

Graf 1. Zastoupení mužů a žen v procentech



a perorálními antidiabetiky, a ve 24% (29 nemocných) inzulinem a dietními opatřeními.

Ve skupině pacientů s DM bylo 56 žen, které tvořily 42,5% tohoto souboru (ve věku 72 ± 9 let). Celkem bylo s diagnózou AIM přijato 145 žen (ve věku 72 ± 10 let), které tvořily 35% souboru. Ženy byly zastoupeny v souboru NDM v 31,7% (n=89, ve věku 72 ± 11 let) (graf 1). Statisticky signifikantně vyšší podíl žen byl v souboru nemocných s DM (P=0,04) než NDM. Průměrný věk mužů s AIM byl 66 ± 12 let (n=269, 65%), u nemocných s DM 68 ± 10 let (n=77, 57,5%) a u NDM 63 ± 12 let (n=192, 68,3%).

EKG vývoj Q kmitu u AIM se taktéž nelišil v obou skupinách (DM – 30,1%, n=40 vs. NDM – 33,8%, n=95; P=NS). Lokalizace AIM dle EKG je uvedena v tabulce 3.

NDM v době přijetí na naši koronární jednotku v 69,8% neměli známky srdečního selhávání, naproti tomu u nemocných s DM jen v 50,4%. Tíže srdečního selhávání byla klasifikována dle Killipovy klasifikace (tabulka 4) (Killip I vs Killip II–III P=0,001; Killip I–II vs Killip III–IV P=0,007).

Hypertenzní chorobu mělo 55,1% (n=228) nemocných s AIM. Statisticky signifikantně častěji se hypertenze vyskytovala u nemocných s DM než u NDM (DM – 66,9%, n=89 vs. NDM – 49,5%, n=139; P=0,001).

Akutní koronarografie v den přijetí byla provedena u 72% (n=96) nemocných s DM a u 76,9% (n=216) nemocných s NDM. Přitom akutní intervence (PCI) byla provedena u 58,7% (n=243) všech nemocných s AIM, z toho v 53,4% (n=71) všech nemocných

s DM, u NDM pak v 61,2% (n=172, P=0,07). Trombolýza u nás nebyla v roce 2003 používána.

Koronarografováno za celou dobu hospitalizace bylo celkem 90,1% nemocných (n=373), relativně stejně často v obou skupinách nemocných (DM – 87,2%, n=116 vs. NDM – 91,5%, n=257; P=NS). Kompletní intervenční revaskularizace byla za hospitalizace provedena statisticky významně méně často u nemocných s DM (DM – 9%, n=12 vs. NDM – 21,7%, n=61; P=0,002). Průměrná ejekční frakce levé komory (EF LK) stanovená ventrikulograficky (RLVG) při přijetí byla u pacientů s DM statisticky významně nižší než u NDM (DM – n=96, 45 ± 14% vs. NDM – n=216, 50 ± 13%; P=0,001).

Nejistili jsme rozdíl v zastoupení pacientů s DM a NDM odesílaných k aortokoronárnímu by-passu (CABG) (DM – 6%, n=8 vs. NDM 7,1%, n=20; P=NS).

Za hospitalizace nám zemřelo 46 nemocných (mortalita 11,1%, průměrného věku 75 ± 8 let, z toho 28 mužů) s AIM, z toho 19 nemocných s DM (mortalita 14,3%, průměrného věku 75 ± 6 let, z toho 9 mužů) a 27 NDM (mortalita 9,3%, průměrného věku 76 ± 8 let, z toho 19 mužů) (P=0,16).

## Diskuze

V našem souboru nemocných téměř třetinu tvořili nemocní s DM, což je v souladu s výsledky jiných prací<sup>(23)</sup>. Statisticky významně výraznější zastoupení žen bylo v souboru nemocných s DM, což je ve shodě s jinými autory<sup>(9, 17)</sup>.

Bylo pro nás překvapením, že pacienti s DM v našem souboru byli statisticky významně starší, neboť podle akceleračního vlivu DM na aterosklerózu, by se dal předpokládat pravý opak. V jiných pracích dalších autorů se věk nemocných s DM v době AIM ve srovnání s ostatními liší. V některých jsou pacienti s AIM a DM mladší než NDM<sup>(15, 16, 17)</sup>, v jiných zase naopak starší<sup>(9, 17, 24, 25, 26)</sup>. Naše pracovní hypotéza, že příčinou vyššího věku DM v době přijetí jsou nemocní, u kterých se nejedná o první AIM, nebyla potvrzena, jak ukazuje tabulka 2.

Nejpravděpodobnější příčinou je vyšší průměrný věk nemocných při první manifestaci DM II. typu než je průměrný věk pacientů s AIM bez DM. Další možnou příčinou může být preconditioning u starších nemocných, který chybí u mladších a může být tudíž příčinou náhlé srdeční smrti u první ataky AIM.

V našem souboru převládali muži, a to jak ve skupině s DM, tak ve skupině NDM. Ale ve skupině s DM nebyl tento rozdíl tak výrazný<sup>(9, 17)</sup>.

Nemocní s DM selhávali více a častěji v době přijetí na naši koronární jednotku, což

potvrzuje námi zjištěná nižší EFLK dle RLVG při přijetí u pacientů s DM. To se obecně vyskytuje častěji u nemocných s DM již před IM<sup>(17, 27)</sup>. Jednou z dalších příčin dle jiných autorů může být u nemocných s DM významné zpoždění v době nástupu potíží do příjezdu do nemocnice s výsledným významným zpožděním zahájení reperfuční terapie<sup>(15)</sup>, ale toto jsme v naší práci neanalyzovali.

Hypertenze se častěji vyskytovala u nemocných s DM, což je v souladu s publikovanými pracemi<sup>(6, 7)</sup>.

V poměrně vysokém procentu jsme AIM léčili PCI. SKG byla za hospitalizace provedena u zhruba 90% nemocných. Ale pouze u necelých 18% nemocných se touto cestou zdařilo provést kompletní revaskularizaci, přitom statisticky významně méně často u nemocných s DM. To zřejmě souvisí s difúzním charakterem a vícečetným postižením koronárních tepen u pacientů s DM, jak ukazují jiná obdobná sledování<sup>(1, 17, 18)</sup>.

Nebyl rozdíl v počtu nemocných odeslaných k akutnímu CABG ve skupině nemocných s DM a NDM, ale vzhledem k malému počtu nemocných z tohoto nelze učinit významnější závěry.

Pozorovali jsme pouze trend k vyšší hospitalizační mortalitě u nemocných s DM, ale rozdíl nebyl tak výrazný jako ve starších pracích, kde se hovoří o dvoj- (až dokonce čtyř-) násobně vyšší mortalitě u nemocných s DM<sup>(8, 9, 10, 11)</sup>. Sami se domníváme, že tyto příznivější výsledky jsou způsobeny podstatně vyšším podílem intervenční léčby AIM v našem souboru jakož i moderní antitrombotickou léčbou.

Snahou ovlivnit vysokou mortalitu nemocných s DM u AIM farmakologicky se za-

bývala studie DIGAMI<sup>(28)</sup>, která zkoumala vliv podání infuze glukózy s inzulínem a kaliem na mortalitu a morbiditu u nemocných s AIM a DM. Tato infuze byla podávána po 3 dny a následována intenzifikovaným inzulínovým režimem. Do této studie bylo zařazeno celkem 620 nemocných a byli sledováni po 12 měsících. V této studii byl prokázán příznivý vliv podávání této infuze, kdy došlo v této skupině nemocných k snížení jednorocní relativní mortality o 29%. Loni byly uveřejněny první výsledky studie DIGAMI 2<sup>(29)</sup>, do které bylo zařazeno celkem 1253 nemocných, a kteří byli sledováni po dobu 19 měsíců. Zde překvapivě nebyl zjištěn rozdíl v morbiditě a mortalitě u nemocných s podáním obdobné infuze či bez ní. Jednou z hlavních příčin zřejmě bylo, že hodnoty glykémie nebyly u všech pacientů zařazených do studie dostatečně kontrolovány. Další studie s intenzivnějším režimem kontroly DM jsou nezbytné, aby k tomuto léčebnému postupu bylo možno zaujmout definitivní stanovisko.

## Závěr

Pacienti s DM mají horší prognózu po IM. Ukazuje se, že moderní intervenční léčba pozitivně ovlivňuje výsledky nemocných s AIM a současně DM. Zda k tomuto příznivému efektu léčby mohou dále přispět intenzifikované farmakologické postupy užívající infuzní podání glukózy s inzulínem ukáží výsledky dalších studií v blízké budoucnosti.

## Statistika

Byly použity běžné statistické metody jako průměr, směrodatná odchylka, t-test, F-test a  $\chi^2$  test. Ke statistickému zpracování byl použit software Windows Excel.

## Literatura

- Kandel WB, et al. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–2038.
- Grundey SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for health care professional from the American heart association. *Circulation* 1999; 353: 611–616.
- 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.
- Rybka J. Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění – klinická výzva současnosti. *Kardiofórum* 2004; 2: 5–10.
- Rybka J. Úvodem – znovu zpět k prevenci. *Kardiofórum* 2004; 2: 4.
- Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetic Care* 1988; 11: 821–827.
- Čech J, Rosolová H, Mayer O, Šimon J, Plášková M, Cífková R. Rozdíly v intervenci rizikových faktorů ischemické choroby srdeční v rámci sekundární prevence mezi diabetiky a nemocnými bez diabetu v České republice (studie EUROASPIRE II). *Cor Vasa* 2004; 46: 55–59.
- Mottl R. Diabetes mellitus s vaskulárními komplikacemi. *Int Med Pro Praxi* 2001; 12: 559–563.
- Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvick J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Europ Heart J* 2004; 25: 1990–1997.
- Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Eng J Med* 2000; 6: 1040–1042.
- Klein L, Gheorghide M. Management of the patient with diabetes mellitus and myocardial infarction: clinical trials update. *Am J Med* 2004 116; Suppl 5A: 47–63.
- Hammoud T, et al. Léčba koronární nemoci: možnosti u pacientů s diabetes mellitus. *JACC-CZ, české vydání* 2001; 1: 31–41.
- Steven P, et al. Optimizing the diabetic formulary: betone aspirin and insulin. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 652–661.
- Haffner S, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2. diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339: 229–234.

15. Woodfield SL, 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.
16. Tschöpe D, Bode CH. Impaired glucose tolerance – a new risk factor? *Europ Heart J* 2004; 25: 1969.
17. Mak KH, Moliterno DJ, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171–179.
18. Dortimer et al. Diffuse coronary artery disease in diabetic patients: factor or fiction? *Circulation* 1978; 57: 133–136.
19. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes, systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–778.
20. Sahan NN, Cowden EA, Pearce NJ et al on behalf of the ICONS investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1748–1754.
21. Stranders I, Diamant M., van Geodet RE, Sprit HJ, Twisk JW, Heine RJ, Visser FC. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Int Med* 2004; 164: 982–988.
22. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140–2144.
23. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Europ Heart J* 2004; 25: 1880–1890.
24. Grander CB, Califf RM, Zouny S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 920–925.
25. Barbash GI, White HD, Modan M, van der Werf F, and the Investigators of the International Tissue Plasminogen/Streptokinase Mortality Trial. Significance of diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 707–713.
26. Hasdai D, Granger CHB, et al. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: Lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1502–1512.
27. Berkový M, Opavský J, Salinger J, Berka Z, Škraňka V. Stárne diabetické srdce rychleji? *Int Med Pro Praxi* 2003; 5: 253–258.
28. Malmberg K. Prospective randomised 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. *Br Med J* 1997; 314: 1512–1515.
29. Malmberg K, Rydén L, Results of the DIGAMI 2 Study. Program and abstracts from the 40th annual meeting of the European association for the Study of Diabetes; September 5–9, 2004; Munich, Germany.