

Душан Миљковић

Дом здравља "Варварин", Варварин, Србија

## Утицај дијабетес мелитуса на морталитет, клиничке и ангиографске карактеристике болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом

### Кључне речи:

исхемијска кардиомиопатија,  
срчана инсуфицијенција,  
дијабетес мелитус,  
морталитет

### Сажетак

**Увод.** У неколико студија је јасно идентификован дијабетес мелитус као независни предиктор кардиоваскуларног морталитета болесника са исхемијском болешћу срца и повећане смртности у болесника са срчаном инсуфицијенцијом.

**Циљ рада.** Циљ рада је био да се испита утицај дијабетес мелитуса на морталитет, клиничке и ангиографске карактеристике болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом.

**Метод.** Испитивањем је обухваћено 50 болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, 42 (84,0%) мушкараца и 8 (16,0%) жена, просечне старости  $60,9 \pm 8,2$  године. Дијагноза исхемијске кардиомиопатије и присуство срчане инсуфицијенције постављени су на основу клиничких, електрокардиографских, радиолошких и ехокардиографских критеријума, као и комплетног хемодинамског испитивања – катетеризације срца са селективном коронарографијом.

**Резултати.** Просечна дужина праћења свих болесника била је  $37,4 \pm 17,5$  месеци (3,1 година). Од укупно 50 болесника, у посматраном периоду праћења умрло је 28/50 (56,0%), са годишњом смртношћу од 18,0%. Од 38 болесника са дијабетесом, у току 3,1 године праћења умрло је 26/38 (68,4%), што представља годишњи морталитет од 22,0%. Од 12/50 (34,0%) болесника без дијабетеса у истом периоду праћења умрла су 2/12 (16,7%) или 5,3% годишње. Постоји статистички значајно већи морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са дијабетесом, у односу на болеснике без дијабетеса ( $\chi^2=16,0$ ;  $p<0,01$ ). Укупни морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом који су претходно били подвргнути хируршкој реваскуларизацији био је 20/30 (66,7%), болесника подвргнутих PCI-стенту 4/12 (33,3%) и болесника на медикаментној терапији 4/8 (50,0%). Просечан годишњи морталитет болесника лечених са CABG био је 21,3%, болесника лечених PCI-стентом 10,7% и болесника на медикаментној терапији 16,1%. Постоји статистички значајно већи морталитет болесника лечених хируршком реваскуларизацијом миокарда у односу на морталитет болесника лечених перкутаном коронарном интервенцијом са уградњом стентова ( $\chi^2=4,28$ ;  $p<0,05$ ). Не постоји значајна разлика у морталитету између болесника лечених са CABG и болесника лечених са PCI-стентом и на медикаментној терапији посматрано скупно ( $\chi^2=3,67$ ;  $p>0,05$ ).

**Закључак.** Морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са дијабетесом био је значајно већи од морталитета болесника без дијабетеса, што указује да је дијабетес мелитус значајан независни предиктор повећаног морталитета ових болесника.

## Увод

Коронарна болест је основни узрок срчане инсуфицијенције са њеним последицама, исхемијском болешћу срца и оштећењем миокарда, валвуларног апарата и спроводног система и представља етиолошки чинилац у 60% до 75% случајева срчане инсуфицијенције<sup>1,2</sup>.

Исхемијска кардиомиопатија подразумева дисфункцију леве коморе срца изазвану коронарном артеријском болешћу. Карактерише се дилатацијом леве коморе са смањеном контрактилном способношћу ( $EF < 35\% - 40\%$ ) и клинички се испољава срчаном инсуфицијенцијом<sup>3,4</sup>.

Дијабетес мелитус је важан независан фактор ризика атерогенезе који повећава ризик за настанак коронарне болести за три до четири пута и један је од главних фактора за развој срчане инсуфицијенције са преваленцијом 20% до 30%<sup>5</sup>.

*SOLVD* студија је јасно идентификовала дијабетес мелитус као независни предиктор кардиоваскуларног морталитета болесника са исхемијском болешћу срца и повећане смртности у болесника са срчаном инсуфицијенцијом. Доказано је да болесници са исхемијском кардиомиопатијом и дијабетес мелитусом имају значајно већу смртност у односу на болеснике са исхемијском кардиомиопатијом без дијабетеса<sup>6,7,8,9</sup>. И студије *BEST* и *DIG* су показале да је дијабетес мелитус независан фактор ризика за морталитет код болесника са срчаном инсуфицијенцијом, што се приписује високим морталитетом од исхемијске болести срца, мада су резултати студија *DIAMOND-CHF* и *CHARM* указали да је дијабетес тип 2 био независан предиктор морталитета без обзира на етиологију срчане инсуфицијенције<sup>10,11,12</sup>.

Срчана инсуфицијенција има прогресиван ток и висок морталитет. Преживљавање након првих манифестација срчане слабости износи просечно 1,7 година за мушкарце и 3,2 године за жене<sup>2</sup>. Једногодишњи морталитет болесника са срчаном инсуфицијенцијом је између 15% и 20% код блажих облика, а код тежих и до 50%<sup>10</sup>. Срчана инсуфицијенција је у дијабетес мелитусу тип 2 удружена с високом смртношћу која у петогодишњем периоду износи 45%, у односу на болеснике са дијабетесом без срчане инсуфицијенције која износи 24%. У Фрамингамској студији је једногодишњи морталитет болесника са дијабетесом, после дијагностиковања срчане инсуфицијенције, био 34%<sup>13,14,15</sup>. Висок једногодишњи (15%-34%) као и петогодишњи морталитет (43%) код дијабетесних болесника са акутним коронарним синдромом, показује да се дијабетес мелитус издваја као независни предиктор морталитета код болесника са инфарктом миокарда<sup>16</sup>. Током прве године праћења болесника са дијабетес мелитусом који су преболели акутни инфаркт миокарда, морталитет је био од 19% до 26% у зависности од начина лечења дијабетеса<sup>17</sup>.

## Циљ рада

Циљ рада је био да се испита утицај дијабетес мелитуса на морталитет, клиничке и ангиографске карактеристике болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом.

## Метод

Испитивањем је обухваћено 50 болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, 42 (84,0%) мушкарца и 8 (16,0%) жена, просечне старости  $60,9 \pm 8,2$  године. Примењено је проспективно испитивање које обухвата: клинички преглед, сталну електрокардиографску контролу, лабораторијску, рендгенску и ехокардиографску дијагностику и селективну коронарографију. Сви болесници су стационарно лечени у Здравственом центру "Крушевац" и редовно контролисани и праћени у периоду од 2001. до 2010. године од стране кардиолога у Интернистичко-кардиолошкој амбуланти Дома здравља "Варварин". Дијагноза исхемијске кардиомиопатије и присуство срчане инсуфицијенције постављени су на основу клиничких, електрокардиографских, радиолошких и ехокардиографских критеријума, као и комплетног хемодинамског испитивања – катетеризације срца са селективном коронарографијом.

Дијагноза исхемијске кардиомиопатије и исхемијска етиологија срчане инсуфицијенције постављени су на основу критеријума и дефиниције Фелкера и сарадника<sup>18</sup>, која обухвата болеснике са историјом прележаног инфаркта миокарда или реваскуларизације миокарда (аортокоронарни бајпас, перкутана коронарна интервенција), болеснике са стенозом већом од 75% главног стабла леве коронарне артерије или проксималне стенозе *LAD* и болеснике са стенозом већом од 75% две или више коронарних артерија.

Комплетно кардиолошко и хемодинамско испитивање, катетеризација срца са селективном коронарографијом и реваскуларизација миокарда аортокоронарним бајпасом (*CABG*) или перкутаном коронарном интервенцијом (*PCI*) са уградњом стентова, обављени су у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије и Институту "Дедиње" у Београду код највећег броја болесника, а само код мањег броја болесника у Клиничком центру у Нишу и Клиничком центру у Крагујевцу. Било је 30/50 (60%) болесника функционалне класе *NYHA III* и 20/50 (40,0%) болесника функционалне класе *NYHA II*.

Испитивање је спроведено у периоду од 2001. до 2010. године. Почетак праћења болесника је био датум дијагностиковања срчане инсуфицијенције. Од укупне популације болесника издвојене су две групе: група

болесника са исхемијском кардиомиопатијом, срчаном инсуфицијенцијом и дијабетес мелитусом (N=38) и друга група болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, без дијабетеса (N=12).

У зависности од врсте примењене терапије болесници су подељени у три групе: група болесника лечених хируршком ревакуларизацијом миокарда (CABG) (N=30), група болесника лечених перкутаном коронарном интервенцијом са уградњом стентова (PCI-стент) (N=12) и група болесника лечених медикаментно (N=8). Код болесника су праћене њихове клиничке, ангиографске и ехокардиографске карактеристике и учесталост фактора ризика за настанак коронарне болести (артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, ниво серумских липида, пушење дувана, гојазност, хередитет), као и укупни и једногодишњи морталитет.

У статистичкој анализи коришћени су дескриптивни методи, средње вредности, мере варијабилитета, табеларни и графички приказ. Запажене разлике у фреквенцијама параметријских обележја мерене су Студентовим  $t$ -тестом, а непараметријских  $\chi^2$  тестом.

## Резултати

Просечна дужина праћења свих болесника била је  $37,4 \pm 17,5$  месеци (3,1 година), најмање три месеца а највише 72 месеца (6,0 година). Просечна дужина праћења болесника са хируршком ревакуларизацијом (CABG) била је 3,1 година, болесника лечених са PCI-стентом 3,06 година и болесника на медикаментној терапији 3,08 година. Није било значајне разлике у дужини праћења болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом који су лечени са CABG, у односу на болеснике са PCI ( $t=0,12$ ;  $p>0,05$ ) и болеснике на медикаментној терапији ( $t=0,07$ ;  $p>0,05$ ).

Сви болесници (50) са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом су претходно преболели акутни инфаркт миокарда, од којих је 34 (68,0%) имало предњу а 16 (32,0%) доњу-задњу локализацију инфаркта. Реинфаркт миокарда је имало укупно 26/50 (52%) болесника, 22/38 (57,9%) са дијабетесом и 4/12 (33,3%) болесника без дијабетеса. Не постоји значајна разлика у учесталости реинфаркта миокарда у болесника са и без дијабетеса ( $\chi^2=2,42$ ;  $p>0,05$ ).

Ревакуларизацијом миокарда лечена су 42 (84,0%) болесника, хируршком ревакуларизацијом (CABG) 30 (60,0%) и перкутаном коронарном интервенцијом са уградњом стентова (PCI) 12 (24,0%), а медикаментно лечених је било 8 (16,0%) болесника. Тросудовну коронарну болест је имало 38 (76,0%) болесника, 30/38 (78,9%) болесника са дијабетесом и 8/12 (66,7%) без дијабетеса ( $\chi^2=0,67$ ;  $p>0,05$ ); двосудовну 8 (16%) и једносудовну 4 (8,0%) болесника, односно вишесудовну болест 46 (92,0%) болесника. Болест

главног стабла и еквивалентно обољење болести главног стабла имала су 22 (44,0%) а проксималну стенозу LAD, без еквивалентног обољења, 14 (28,0%) болесника. Ако се посматра укупна учесталост проксималне стенозе LAD обухватајући и еквивалентно обољење главног стабла, она је присутна код 26/38 (68,4%) болесника са дијабетесом и код 4/12 (33,3%) болесника без дијабетеса ( $\chi^2=5,0$ ;  $p<0,05$ ), (Табеле 1 и 2).

**Табела 1.** Неке клиничке и ангиографске карактеристике болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са и без дијабетес мелитуса

| К а р а к т е р и с т и к е                                                         | Болесници са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом ( N = 50 ) |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                     | Број                                                                            | %    |
| Мушкарци                                                                            | 42                                                                              | 84,0 |
| Жене                                                                                | 8                                                                               | 16,0 |
| Хируршка ревакуларизација (CABG)                                                    | 30                                                                              | 60,0 |
| Перкутана коронарна интервенција (PCI-стент)                                        | 12                                                                              | 24,0 |
| Медикаментна терапија                                                               | 8                                                                               | 16,0 |
| Тросудовна коронарна болест                                                         | 38                                                                              | 76,0 |
| Двосудовна коронарна болест                                                         | 8                                                                               | 16,0 |
| Једносудовна коронарна болест                                                       | 4                                                                               | 8,0  |
| Болест главног стабла и еквивалентно обољење главног стабла леве коронарне артерије | 22                                                                              | 44,0 |
| Проксимална стеноза LAD                                                             | 30                                                                              | 60,0 |

**Табела 2.** Посебне и упоредне клиничке и ангиографске карактеристике болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са и без дијабетес мелитуса

| К а р а к т е р и с т и к е                                                         | Болесници са дијабетесом ( N = 38 ) |      | Болесници без дијабетеса ( N = 12 ) |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------|-------------------------------------|-------|
|                                                                                     | Број                                | %    | Број                                | %     |
| Мушкарци                                                                            | 30                                  | 78,9 | 12                                  | 100,0 |
| Жене                                                                                | 8                                   | 21,1 | -                                   | -     |
| CABG                                                                                | 26                                  | 68,4 | 4                                   | 33,3  |
| PCI – стент                                                                         | 4                                   | 10,5 | 8                                   | 66,7  |
| Медикаментна терапија                                                               | 8                                   | 21,1 | -                                   | -     |
| Тросудовна коронарна болест                                                         | 30                                  | 78,9 | 8                                   | 66,7  |
| Двосудовна коронарна болест                                                         | 6                                   | 15,8 | 2                                   | 16,7  |
| Једносудовна коронарна болест                                                       | 2                                   | 5,3  | 2                                   | 16,7  |
| Болест главног стабла и еквивалентно обољење главног стабла леве коронарне артерије | 18                                  | 47,4 | 4                                   | 33,3  |
| Проксимална стеноза LAD                                                             | 26                                  | 68,4 | 4                                   | 33,3  |

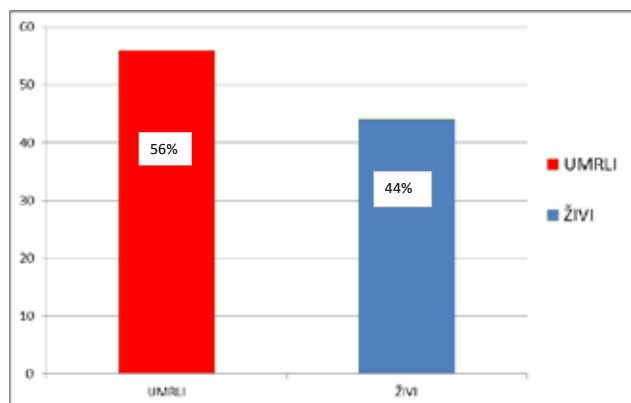
Просечна вредност ејекционе фракције (ЕФ) свих болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом била је  $33,8 \pm 7,1\%$ .

Од фактора ризика највећу учесталост су имали хиперлипидемија у 92%, затим артеријска хипертензија у 84,0%, дијабетес мелитус у 76,0%, гојазност 76,0%, пушење 64,0% и хередитет 24,0%. Просечан број фактора ризика је био 4,2. Са поремећајима спровођења било је укупно 26 (52,0%) болесника - са блоком десне гране 8 (16,0%), блоком леве гране 6 (12,0%), предње левим хемиблоком 6 (12,0%), бифасцикуларним блоком (блок десне гране и предње леви хемиблок) 4 (8,0%) и AV блоком првог степена 2 (4,0%). Са поремећајима ритма било је укупно 12 (24,0%) болесника - са атријалном фибрилацијом 10 (20,0%) и пароксизмалном вентрикуларном тахикардијом 2 (4,0%), (Табела 3).

**Табела 3.** Учесталост поремећаја ритма и спровођења у болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са и без дијабетес мелитуса

| Врста поремећаја ритма и спровођења                           | Болесници са исхемијском кардиомиопатијом (N = 50) |      |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------|
|                                                               | Б р о ј                                            | %    |
| Атријална фибрилација                                         | 10                                                 | 20,0 |
| Пароксизмална вентрикуларна тахикардија                       | 2                                                  | 4,0  |
| Блок десне гране                                              | 8                                                  | 16,0 |
| Блок леве гране                                               | 6                                                  | 12,0 |
| Предњи леви хемиблок                                          | 6                                                  | 12,0 |
| Блок десне гране и предњи леви хемиблок (бифасцикуларни блок) | 4                                                  | 8,0  |
| AV блок првог степена                                         | 2                                                  | 4,0  |
| Укупно                                                        | 38                                                 | 76,0 |

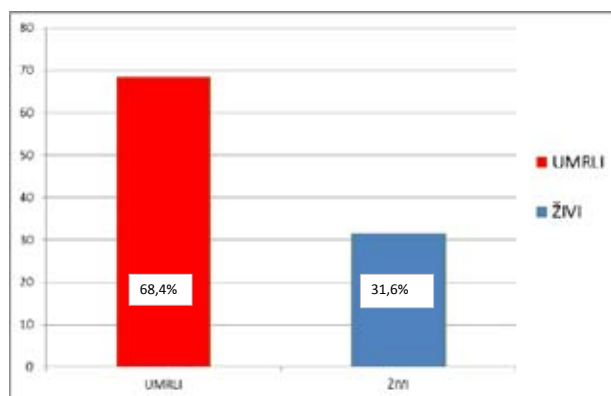
Од укупно 50 болесника, у посматраном периоду праћења умрло је 28 (56,0%) болесника, а годишња смртност је износила 18,0% (Графикон 1).



**Графикон 1.** Укупни морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са и без дијабетес мелитуса у току 3,1 године праћења

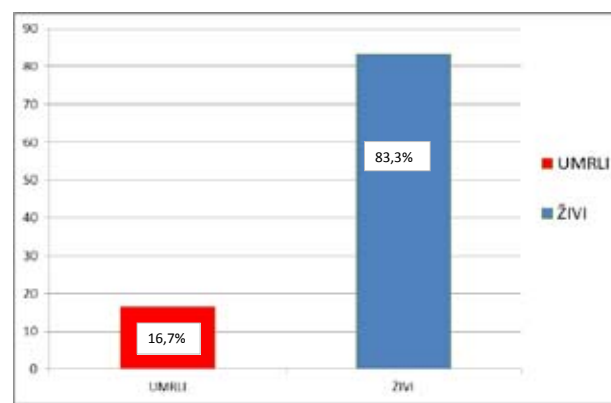
Није било значајне разлике у дужини праћења болесника који су умрли ( $36,6 \pm 18,2$  месеца) и оних у животу ( $38,2 \pm 16,6$  године) ( $t=0,219$ ;  $p>0,05$ ). Просечна старост болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом који су умрли била је  $60,2 \pm 7,45$  година, а живих  $61,8 \pm 9,2$  године ( $t=0,66$ ;  $p>0,05$ ). Просечна вредност ЕФ болесника који су умрли била је  $32,1 \pm 7,0\%$  а болесника у животу  $36,0 \pm 6,7\%$ . Нема статистички значајне разлике у вредностима ејекционе фракције болесника који су умрли и живих ( $t=1,96$ ;  $p>0,05$ ). Болесници који су умрли имали су значајно већу учесталост дијабетес мелитуса 26/28 (92,8%) од оних у животу 12/22 (54,5%) ( $t=16,0$ ;  $p<0,01$ ).

Од укупно 50 болесника, 38 (76,0%) је било са дијабетесом, од којих је у току 3,1 године праћења умрло 26/38 (68,4%), што представља годишњи морталитет од 22,0% (Графикон 2).

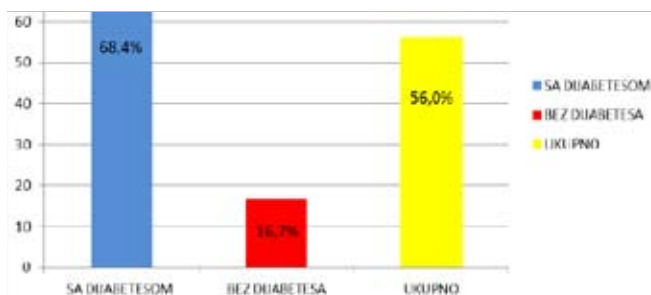


**Графикон 2.** Морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са дијабетес мелитусом у току 3,1 године праћења

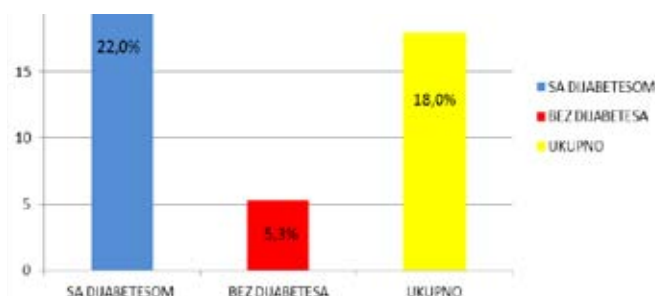
Од 12/50 (24,06%) болесника без дијабетеса у истом периоду праћења умрла су 2/12 (16,7%) или 5,3% годишње (Графикони 3, 4 и 5).



**Графикон 3.** Морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом без дијабетес мелитуса у току 3,1 године праћења



**Графикон 4.** Морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са и без дијабетес мелитуса у току 3,1 године праћења



**Графикон 5.** Годишњи морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са и без дијабетес мелитуса у току 3,1 године праћења

Постоји статистички значајно већи морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са дијабетесом у односу на болеснике без дијабетеса ( $\chi^2=16,0$ ;  $p<0,01$ ).

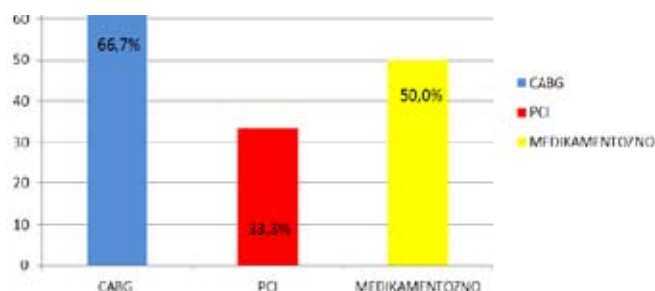
Од укупно 38 болесника са дијабетесом, на инсулинској терапији је било 16 (42,1%), а на терапији пероралним хипогликемичима 22 (57,9%). Од 16 болесника лечених инсулином умрло је 10 (62,5%), а од 22 болесника на пероралној терапији умрло је 16 (72,7%). Нема статистички значајне разлике у морталитету болесника лечених инсулином и пероралним хипогликемичима ( $\chi^2=0,44$ ;  $p>0,05$ ).

Од 26 болесника са дијабетесом који су умрли, на инсулинској терапији је било 10 (38,5%), а на терапији пероралним хипогликемичима 16 (61,5%). Од 12 болесника са дијабетесом који су у животу, 6 (50,0%) је било на инсулинској терапији а 6 (50,0%) на терапији пероралним хипогликемичима. Не постоји значајна разлика у лечењу инсулином и пероралним хипогликемичима између болесника који су умрли и живих ( $\chi^2=0,44$ ;  $p>0,05$ ).

Од 38 болесника са дијабетесом, болест главног стабла леве коронарне артерије, обољење еквивалентно болести главног стабла, и проксималну стенозу предње десцендентне гране леве коронарне артерије (LAD) имало је укупно 30 (78,9%) болесника а од 12 болесника без дијабетеса 6 (50,0%) ( $\chi^2=3,42$ ;  $p>0,05$ ).

Од 28 болесника који су умрли, артеријску хипертензију су имала 24/28 (85,7%) а од 22 болесника у животу 18/22 (81,8%) ( $\chi^2=0,136$ ;  $p>0,05$ ); хиперлипидемију 26/28 (92,8%) и 20/22 (90,9%) ( $\chi^2=0,06$ ;  $p>0,05$ ); гојазност 24/28 (85,7%) и 14/22 (63,6%) ( $\chi^2=3,6$ ;  $p>0,05$ ) и пушење 16/28 (57,1%) болесника који су умрли и 16/22 (72,7%) болесника у животу ( $\chi^2=1,37$ ;  $p>0,05$ ).

Укупни морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, који су претходно били подвргнути хируршкој реваскуларизацији био је 20/30 (66,7%), болесника подвргнутих PCI-стенту 4/12 (33,3%) и болесника на медикаментној терапији 4/8 (50,0%) (Графикон 6).



**Графикон 6.** Морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са и без дијабетес мелитуса лечених са CABG, PCI и медикаментно у току 3,1 године праћења

Просечан годишњи морталитет болесника лечених са CABG био је 21,5%, болесника лечених PCI-стентом 10,7% и болесника на медикаментној терапији 16,1%. Постоји статистички значајно већи морталитет болесника лечених хируршком реваскуларизацијом миокарда у односу на морталитет болесника лечених перкутаном коронарном интервенцијом са уградњом стентова ( $\chi^2=4,28$ ;  $p<0,05$ ). Не постоји значајна разлика у морталитету између болесника лечених са CABG у односу на болеснике лечене са PCI-стентом и на медикаментној терапији посматрано скупно ( $\chi^2=3,67$ ;  $p>0,05$ ).

Са претходном хируршком реваскуларизацијом миокарда (CABG) и дијабетес мелитусом било је 26 болесника, од којих је у току 3,1 године праћења умрло 20/26 (76,9%) болесника са просечним годишњим морталитетом од 24,8%. Укупно је било 12 болесника са претходном PCI и лечених медикаментно који су имали и дијабетес мелитус, од којих је у току праћења умрло 6/12 (50,0%), са просечним годишњим морталитетом од 16,1%. Нема статистички значајне разлике у морталитету између болесника са дијабетесом који су раније оперисани (CABG) у односу на морталитет болесника са дијабетесом лечених са PCI-стентом и медикаментно, посматрано скупно ( $\chi^2=2,68$ ;  $p>0,05$ ).

Болесници који су умрли имали су већу учесталост тросудовне коронарне болести 24/28 (85,7%) у односу на живе 14/22 (63,6%) ( $\chi^2=3,6$ ;  $p>0,05$ ), као и већу учесталост, укупно посматрано, болест главног стабла леве коронарне артерије, еквивалентно обољење главног стабла и проксималну стенозу *LAD* 22/28 (78,6%), у односу на болеснике у животу 14/22 (63,6%), али то статистички није било значајно ( $\chi^2=1,38$ ;  $p>0,05$ ).

Од 26 болесника са дијабетесом који су умрли, 18/26 (69,2%) су имали реинфаркт миокарда, а од 22 болесника у животу са реинфарктом је било 8/22 (36,3%). Болесници са дијабетесом који су умрли, имали су значајно више реинфаркта миокарда у односу на болеснике у животу ( $\chi^2=5,79$ ;  $p<0,05$ ). Болесници који су умрли имали су значајно већу учесталост атријалне фибрилације (28,56%) од болесника у животу (9,09%) ( $\chi^2=4,176$ ;  $p<0,05$ ).

Од великих нежељених кардиоваскуларних догађаја, осим морталитета, цереброваскуларних инсульта, инфаркта миокарда после реваскуларизације и поновне реваскуларизације било је укупно 16/50 (32,0%) или 10,3% годишње, од којих 4/50 (8,0%) цереброваскуларна инсульта, 8/50 (16,0%) акутних инфаркта миокарда после реваскуларизације и 4/50 (8,0%) поновне реваскуларизације.

## Дискусија

Бројне студије су јасно идентификовале дијабетес као независни предиктор повећане смртности у болесника са срчаном инсуфицијенцијом и показале да болесници са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, са дијабетесом, имају значајно већу смртност у односу на болеснике са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом без дијабетеса, што су потврдили и резултати овог испитивања. Нађено је да је морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са дијабетесом, био статистички значајно већи од морталитета болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом без дијабетеса<sup>7,8,9</sup>. Наше испитивање је показало да су болесници са дијабетесом имали већу учесталост тросудовне коронарне болести, обољење главног стабла леве коронарне артерије, еквивалентно обољење главног стабла и проксималну стенозу предње десцендентне гране леве коронарне артерије (*LAD*), од болесника без дијабетеса, што је у сагласности са налазима других студија које су показале да је утицај дијабетес мелитуса на узрок смрти и повећани морталитет повезан са дифузним и значајнијим лезијама коронарних артерија и повећаном смртношћу од акутног коронарног синдрома и инфаркта миокарда<sup>2</sup>. И болесници који су умрли имали су чешће тросудовну болест и, укупно посматрано, болест

главног стабла, еквивалентну болест главног стабла и проксималну стенозу *LAD* од болесника у животу, мада то статистички није било значајно. Дијабетес мелитус знатно повећава смртност од срчане инсуфицијенције, што се може објаснити познатом удруженошћу дијабетеса са артеријском хипертензијом, дислипидемијом и коронарном атеросклерозом, као и додатним патофизиолошким механизмима који повезују дијабетес тип 2 и срчану инсуфицијенцију, а који укључују потенцијално негативне ефекте хипергликемије на ендотелене функције и *редокс* систем, као и ефекте вишка циркулишуће глукозе и масних киселина на кардиомиоците<sup>19,20</sup>.

Хипергликемија индиректно повећава кардиоваскуларни ризик повећавајући вредност триглицерида, укупног холестерола и *LDL* холестерола у серуму, убрзавајући оксидацију и гликацију липопротеина, што их чини атерогенијим<sup>16</sup>. Код болесника са дијабетесом је смањена вредност *HDL* холестерола, повећана синтеза тромбосана и смањена синтеза простациклина. Ови поремећаји придонесе дисфункцији ендотела, запаљењским реакцијама, вазоконстрикцији и протромботичком стању<sup>21</sup>. Сматра се да је негативан утицај дијабетеса у болесника са срчаном инсуфицијенцијом последица и већег ризика од коронарне руптуре плака и тромбозе са понављаним инфарктима миокарда, који представљају главни узрок смрти у болесника са исхемијском кардиомиопатијом<sup>8</sup>. То су потврдиле и обдукцијске студије, које су показале да је узрок смрти код многих болесника са исхемијском кардиомиопатијом био инфаркт миокарда мада се смртност најчешће приписивала фаталним аритмијама<sup>7</sup>. Ово потврђују и наши налази високог учешћа поновног инфаркта миокарда од 57,9% у наших болесника са дијабетесом у односу на учесталост поновног инфаркта од 33,3% код болесника без дијабетеса, као и високо учешће реинфаркта миокарда у болесника који су умрли (69,2%) у односу на болеснике у животу (33,3%), што је статистички високо значајно. Овом неповољном исходу болесника са дијабетесом осим дифузних и значајних лезија коронарних артерија, могу да допринесу и дијабетесна кардиомиопатија, аутономна неуропатија, поремећена функција тромбоцита, као и метаболички фактори, већа потрошња кисеоника и коришћење слободних масних киселина у току акутног инфаркта миокарда<sup>17,22,23</sup>. Утицај дијабетес мелитуса на морталитет болесника са исхемијском болешћу срца у односу на болеснике са исхемијском болешћу без дијабетеса, указује да дијабетес и исхемијска болест срца интерреагују у убрзавању напредовања миокардне дисфункције и прогресији срчане инсуфицијенције, што су показале бројне студије.

*Dries* и сарадници<sup>7</sup> у болесника са исхемијском кардиомиопатијом, срчаном инсуфицијенцијом и

дијабетесом налазе четворогодишњи mortalитет код 45% болесника или 11,2% годишње, што представља нижи mortalитет од нашег, али и са другачијом структуром болесника.

*Grote* и сарадници<sup>8</sup> налазе да је mortalитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом, срчаном инсуфицијенцијом и дијабетесом био значајно већи од mortalитета болесника са исхемијском кардиомиопатијом, срчаном инсуфицијенцијом без дијабетеса и да је у болесника са дијабетесом у двогодишњем периоду износио 18% а у петогодишњем 37%, док је у болесника без дијабетеса у двогодишњем периоду био 13% а у петогодишњем 28%. Десетогодишњи mortalитет ових болесника са дијабетесом био је 53% а без дијабетеса 48%, што је статистички било врло значајно.

*Varela-Roman* и сарадници<sup>24</sup> су показали да дијабетес мелитус погоршава прогнозу болесника са срчаном инсуфицијенцијом у односу на болеснике са срчаном инсуфицијенцијом без дијабетеса, са медијаном преживљавања 3,6 vs 5,4 godine. Сличан ефекат је дијабетес показао и у болесника са очуваном функцијом леве коморе 3,6 vs 6,3 године, чиме је показано да дијабетес мелитус повећава mortalитет болесника са срчаном инсуфицијенцијом и са очуваном и са оштећеном функцијом леве коморе. *Garty* и сарадници<sup>25</sup> налазе већи једногодишњи mortalитет од mortalитета наших болесника код 4.102 болесника са срчаном инсуфицијенцијом који је износио 28,1%, а повећана стопа смртности је била у корелацији са функционалним класама *NYHA III* и *IV*, старошћу болесника и присуством атријалне фибрилације. И студија *Grotea* и сарадника<sup>8</sup> је показала да је mortalитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и дијабетесом био значајно већи у току десетогодишњег праћења (77%) у односу на болеснике са исхемијском кардиомиопатијом без дијабетеса (62%), а у болесника са исхемијском кардиомиопатијом, срчаном инсуфицијенцијом и дијабетесом mortalитет је у десетогодишњем периоду био 82%, а код болесника без дијабетеса 62%. *Felker* и сарадници<sup>18</sup> налазе да је петогодишњи mortalитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, од којих је 40% имало дијабетес, био 55% са годишњим mortalитетом од 11%, што представља нижи mortalитет од mortalитета наших болесника, али у другачијој структури болесника. И *Tribouilly* и сарадници<sup>9</sup> су показали да су болесници са срчаном инсуфицијенцијом и дијабетесом имали значајно већи петогодишњи mortalитет од mortalитета у општој популацији (68% vs 21%), односно mortalитет од 13,6% годишње.

*Bertoni* и сарадници<sup>26</sup> су утврдили да је петогодишњи mortalитет болесника са срчаном инсуфицијенцијом и дијабетесом, старијих од 65 година, износио 87,5% у

односу на 20% код оних који су имали само дијабетес без срчане инсуфицијенције, или 17,5% годишње, што је у сагласности са нашим налазима. Неке студије су показале да болесници са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом и редукованом ЕФ леве коморе имају годишњи mortalитет од 18,9%, у поређењу са контролном групом без срчане инсуфицијенције од 4,1%, што је у сагласности са резултатима нашег испитивања<sup>27</sup>.

*Malmberg* и сарадници<sup>17</sup> налазе код 620 болесника са преболелим инфарктом миокарда и дијабетесом без срчане инсуфицијенције, у току 3,4 године праћења mortalитет од 38,7%, с тим што је mortalитет болесника на интензивној инсулинској терапији био 33%, а лечених пероралним хипогликемичима 44%. Студија *Smooke-a* и сарадника<sup>28</sup> је показала, међутим, да су болесници са срчаном инсуфицијенцијом, лечени инсулином, имали значајно већи mortalитет у поређењу са болесницима који нису лечени инсулином, што се објашњава постојањем сложених патофизиолошких механизма који су укључени или се инсулин сматрао само маркером дужег трајања дијабетеса; наше испитивање то није показало, јер су наши болесници лечени инсулином имали нижи mortalитет (62,5%) од болесника на пероралној терапији (72,7%), мада статистички није значајно.

У неким студијама је запажено да претходна хируршка реваскуларизација смањује негативни прогностички утицај дијабетеса у болесника са исхемијском кардиомиопатијом и дијабетесом, што наши резултати нису потврдили, јер је mortalитет наших болесника са исхемијском кардиомиопатијом и дијабетесом лечених са *CABG* био већи у односу на mortalитет болесника лечених са *PCI*-стентом и медикаментно, а што је у сагласности са студијама *BARI* и *CASS*, које су показале да болесници са дијабетес мелитусом имају већи mortalитет после *CABG* од болесника без дијабетеса<sup>7,15,16</sup>.

*Dries* и сарадници<sup>7</sup> су показали да су болесници са дијабетесом лечени са *CABG* имали нижи mortalитет (5,4%) од болесника са дијабетесом који нису оперисани (9,2%), мању учесталост срчане инсуфицијенције, аритмија и инфаркт миокарда. Наши резултати су показали нижи mortalитет болесника лечених са *PCI*-стентом него лечених са *CABG*, мада је *BARI* студија показала да је седмогодишњи mortalитет болесника са дијабетесом лечених са *CABG* био нижи од mortalитета болесника лечених са *PCI* (76,4% vs 55,7%), као и студија *Abizaid-a* и сарадника<sup>29</sup>, који налазе да је једногодишњи mortalитет болесника са дијабетесом лечених са *CABG* био нижи (3,1%) од болесника лечених са *PCI*-стентом (6,3%). Три студије *CABRI*, *EAST* и *RITA-1* не указују на значајну разлику у mortalитету између *CABG* и *PCI*<sup>16,30</sup>.



Carson и сарадници<sup>31</sup> налазе да су болесници подвргнути CABG са дијабетесом имали већи тридесетодневни морталитет (3,7%) од болесника лечених са CABG без дијабетеса (2,7%), што указује на негативан утицај дијабетеса у болесника подвргнутих CABG, а што је потврђено и нашим налазима. Морталитет наших болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, са и без дијабетеса, који су били подвргнути хируршкој ревакуларизацији, био је већи (66,7%) у односу на морталитет болесника лечених са PCI-стентом (33,3%) или медикаментно (50%). Мада је број болесника, као ограничење студије, био мали ради релевантне и валидне процене резултата, ипак указује да претходно лечење ових болесника хируршком ревакуларизацијом миокарда није допринело бољој прогнози ових болесника, а то показује и просечан годишњи морталитет болесника лечених са CABG од 21,3%, лечених PCI-стентом 10,9% и лечених медикаментно 16,2%. И петогодишњи морталитет болесника са дијабетес мелитусом и нестабилном ангином пекторис, у студији AVESOME, није показивао значајну разлику у односу на примењену интервенцију CABG или PCI са уградњом стента, мада је морталитет болесника са CABG био већи, што је у сагласности са нашим налазима (34% vs 26%)<sup>16,32</sup>. Наши резултати нису показали значајне разлике у вредностима ејекционе фракције леве коморе између болесника који су умрли и живих, мада је ејекциона фракција болесника који су умрли била нижа од ејекционе фракције болесника у животу. Доказана је да болесници са дијабетесом имају нижу ЕФ леве коморе од болесника без дијабетеса, без обзира на утицај коронарне болести, чиме се објашњава лошија прогноза и преживљавање болесника са дијабетесом<sup>33</sup>. Није било статистички значајних разлика у учесталости артеријске хипертензије, хиперлипидемије, гојазности и пушења између болесника који су умрли и живих, мада је учесталост хипертензије, хиперлипидемије и гојазности била већа у болесника који су умрли од оних у животу. Наши болесници са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом су имали веће учешће фактора ризика за коронарну болест у односу на налазе Garty-а и сарадника<sup>25</sup>, који су код 4.102 болесника са срчаном инсуфицијенцијом нашли учесталост артеријске хипертензије у 75,3%, дијабетес мелитуса у 50%, дислипидемије у 58,6%, гојазности у 23,1% и пушења у 10,2%. Такође је и у студијама Eurohf и Adhere нађено да је артеријска хипертензија била присутна у 53% и 72%, дијабетес у 20% и 44% и коронарна болест у 68% и 58%<sup>25</sup>. Попов и сарадници<sup>1</sup> налазе учесталост артеријске хипертензије у 69,3%-69,4%, дијабетес мелитуса у 28,5%-29,5%, хиперлипидемије у 15,7%-17,7% и пушење у 48,8%-56,3%. Атријална фибрилација се налази у 10% до 30% болесника са срчаном инсуфицијенцијом, што је

у сагласности са нашим налазима<sup>1</sup>. Наши болесници су имали мању учесталост атријалне фибрилације (20,0%) од налаза Garty-а и сарадника<sup>25</sup>, који код болесника са срчаном инсуфицијенцијом атријалну фибрилацију налазе у 33,2%, али у болесника који су знатно старији од наших, као и у студији Adhere, где је учесталост атријалне фибрилације била 31%, али и већу учесталост од налаза студије Eurohf од 13% учесталости и знатно већу од учесталости атријалне фибрилације у општој популацији и популацији истог старосног доба<sup>25</sup>. Изразито високу учесталост атријалне фибрилације од 56,3% у болесника са срчаном инсуфицијенцијом налазе Chamberlain и сарадници<sup>34</sup>, а знатно мању учесталост атријалне фибрилације у болесника са срчаном инсуфицијенцијом од 30% наводе Потпаре и сарадници<sup>35</sup>. Атријална фибрилација је често удружена са срчаном инсуфицијенцијом и повезана је са високим ризиком од смрти, што су потврдили и наши резултати јер су болесници који су умрли имали значајно већу учесталост атријалне фибрилације у односу на болеснике који су у животу<sup>34</sup>.

## Закључак

Укупан морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, са и без дијабетеса, у току 3,1 године праћења, био је 56,0%. Морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, са дијабетес мелитусом, у току 3,1 године праћења, био је 68,4%, а болесника без дијабетеса 16,7%. Просечан годишњи морталитет свих болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, са и без дијабетеса, био је 18,0%, болесника са дијабетесом 22,0%, а болесника без дијабетеса 5,3%. Просечан годишњи морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, са и без дијабетеса, претходно лечених хируршком ревакуларизацијом био је 21,5%, болесника лечених перкутаном коронарном интервенцијом са уградњом стентова 10,7% и болесника лечених медикаментозно 16,1%. Просечан годишњи морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, са дијабетесом и претходном хируршком ревакуларизацијом миокарда, био је 24,8% и показује да је дијабетес мелитус предиктор повећаног морталитета болесника лечених хируршком ревакуларизацијом миокарда.

Начин лечења дијабетес мелитуса није значајно утицао на морталитет болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом, мада су болесници лечени инсулином имали мањи морталитет од болесника лечених пероралним хипогликемичима. Болесници са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном



инсуфицијенцијом са дијабетес мелитусом, имају већу учесталост тросудовне коронарне болести, проксималне стенозе предње десцендентне гране, болест главног стабла леве коронарне артерије и еквивалентно обољење главног стабла и већу учесталост реинфаркта миокарда и атријалне фибрилације од болесника без дијабетеса, што указује на могуће узроке повећаног морталитета ових болесника у односу на болеснике без дијабетеса.

Мада је број болесника студије релативно мали ради валидне, потпуне и релевантне процене резултата и закључивања, указује да болесници са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом са дијабетесом имају значајно већи морталитет од болесника без дијабетеса, и указује да је дијабетес мелитус значајан и независни предиктор повећаног морталитета болесника са исхемијском кардиомиопатијом и срчаном инсуфицијенцијом.

Dušan Miljković

Health Centre Varvarin, Serbia

## Influence of diabetes mellitus on mortality, clinical and angiographic characteristics of patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure

### Key words:

ischemic cardiomyopathy,  
heart failure,  
diabetes mellitus,  
mortality

### Abstract

**Introduction.** Several studies have clearly identified diabetes mellitus as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease, and of increased mortality in patients with heart failure.

**Objective.** The aim of this study was to investigate the influence of diabetes mellitus on mortality, clinical and angiographic characteristics of patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure

**Method.** We examined 50 patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure, 42 (84.0%) men and 8 (16.0%) women, mean age  $60.9 \pm 8.2$  years. Diagnoses of ischemic cardiomyopathy and heart failure were based on the clinical, electrocardiographic, radiological and echocardiographic criteria and complete hemodynamic tests - cardiac catheterization with selective coronary angiography.

**Results.** The average follow-up of all patients was  $37.4 \pm 17.5$  months (3.1 years). During the follow-up period, 28 patients (56.0%) patients died. Annual mortality rate was 18.0%. Of 38 patients with diabetes, 26 (68.4%) died during the follow up period, representing annual mortality rate of 22.0%. In the same period 2 (16.7%) of 12 patients without diabetes have died, or 5.3% annually. Mortality rate was significantly higher in diabetic patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure, compared to patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure, but without diabetes ( $\chi^2=16,0$   $p<0,01$ ). The overall mortality rate of patients with history of surgical revascularization (CABG) was 20/30 (66,7%), of patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) 4/12 (33,3%) and of patients on medical therapy 4/8 (50,0%). Average annual mortality of patients treated with CABG was 21,3% of patients treated with PCI/stent 10,7% and of patients on medical therapy 16,1%. There was a statistically significant higher mortality in patients treated with CABG compared to the mortality of patients

treated with percutaneous coronary intervention with stent implantation ( $\chi^2=4,28$ ;  $p<0,05$ ). There is no significant difference in mortality between patients treated with CABG and PCI patients treated with stent or drug therapy and the observed group ( $\chi^2=3,67$   $p>0,05$ ).

**Conclusion.** Mortality rate of patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure was significantly higher in the group with associated diabetes, than in the group without diabetes, suggesting that diabetes mellitus is the significant independent risk factor for increased mortality rate of these patients.

## Литература References

1. Попов Т, Дејановић Ј, Ковачевић М, Јовелић А, Иванов И, Срђановић И, Панић Г, Павловић К, Чемерлић-Алђић Н. Хронична срчана инсуфицијенција: постоје ли разлике у дијагностичком и терапијском приступу код различитих старосних категорија. Актуелности у кардиологији 2, Балнеоклиматологија, 2009; 33(2):95-108.
2. Стојшић Ђ, Јелкић Н, Бенц Д, Срђић С, Томић Н, Петровић М, Стојшић-Милосављевић А, Панић Г. Лечење најтежих облика срчане инсуфицијенције. Лечење кардиоваскуларних болести, Балнеоклиматологија, суплемент 1, 2001; 25:371-379.
3. Сеферовић П, Замаклар Д, Максимовић Р, Ристић А, Дамјановић М, Сеферовић Д. Исхемијска кардиомиопатија. У: Недељковић С, Кањух В, Вукотић М. Кардиологија, 3. издање, Медицински факултет Београд, Београд, 2000; 1189-1192.
4. Fang J, Aranki S. *Diagnosis and management of ischemic cardiomyopathy*. UpToDate Website, 2011.
5. Илић Б, Петровић Д, Маринковић Д, Николић Љ, Николић-Павовић И, Митић В, Николић А, Илић С. Срчана инсуфицијенција код старих особа. Актуелности у кардиологији 3, Балнеоклиматологија, 2011; 35(1): 211-223.
6. Shindler D, Kostis J, Yusuf S, FRCP, et al. *Diabetes mellitus a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry*. The American Journal of Cardiology, 1996; 77(11):1017-1020.
7. Dries D, Sweitzer N, Drazner M, Stevenson L, Gersh B. *Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 2001; 38:421-428.
8. Grote de P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bauters C. *Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure*. European Heart Journal, 2004; 25(8):656-662.
9. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Tartiere J-M, Kesri-Tartiere L, Godard S, Peltier M. *Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a prospective five-year study*. Heart, 2008;94(11): 1450-1455.
10. Сеферовић Митровић Ј, Лалић Н, Сеферовић П. Дијабетес и срчана инсуфицијенција: од дијабетесне кардиомиопатије до терминалне фазе. Актуелности у кардиологији 3, Балнеоклиматологија, 2011; 35(1): 27-35.
11. Gustafson I, Brendorp B, Seibæk M, Burchardt H, Hildebrandt P, Kober L et al. *Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2004; 43:771-777.
12. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. *An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure*. American Heart Journal, 2006; 151:91.
13. Петровић Д, Илић Б, Маринковић Д, Николић Љ. Анемија и хронична срчана инсуфицијенција значај и индикације за лечење. Актуелности у кардиологији 3, Балнеоклиматологија, 2011; 35(1): 51-59.
14. Сеферовић П, Ристић А, Симеуновић Д, Трифуновић-Замаклар Д. Савремена медикаментна терапија срчане инсуфицијенције: између препоруке и праксе. Кардиоваскуларни континуум, Балнеоклиматологија, 2005; 29(1): 277-288.
15. Baliga V, Sapsford R. *Diabetes mellitus and heart failure - an overview of epidemiology and management*. Diabetes and Vascular Disease Research, 2009;6(3):164-171.
16. Костић Н, Чапаревић З. Дијабетес и исхемијска болест срца. У: Кардиоваскуларне компликације у дијабетесу, Медицински факултет Београд, 2008;стр.117-136.
17. Malmberg K. *Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes*. BMJ, 1997; 314:1512.
18. Felker M, Shaw L, Christopher O'Connor. *A standardized Definition of Ischemic Cardiomyopathy for Use in Clinical Research*. JACC, 2002; 39(2):210-218.
19. Jagasia D, McNulty P. *Diabetes Mellitus and Heart Failure*. Congestive Heart Failure, 2003; 9(3):133-141.
20. Sander G, Giles T. *Diabetes mellitus and Heart Failure*. American Heart Hospital Journal, 2003; 1(4):273-280.
21. Мишкулин Р. Ријечко искуство у лијечењу исхемијске болести срца (LIBS студија). Магистарски рад, Медицински факултет Ријека, Ријека, 2010.
22. From A, Scott C, Chen H. *Development of Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus and Pre-Clinical Diastolic Dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 2010; 55:300-305.
23. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden E, Van Belle E, Millare A, Groote P. *Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome*. Cardiovasc Diabetol, 2003; 2:1.
24. Varela-Roman A, Grigorian Shamagain L, Barge Caballero E, Mazon Ramos P, Rigueiro Velos P, Gonzales-Juanately JR. *Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: A 12-year study*. Eur J Heart Fail, 2005; 7(5):859-864.

25. Garty M, Shotan A, Gottlieb S, Mittelman M, Porath A, Lewis B. et al. The Management, Early and One Year Outcome in Hospitalized Patients with Heart Failure: A National Heart Failure Survey in Israel-HFSS 2003. IMAJ, 2007; 9:227-233.
26. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. Diabetes Care, 2004;27:699-703.
27. Ramachandran V, Larson M, Benjamin E, Evans J, Reiss C, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in population-based cohort. Journal of the American College of Cardiology, 1999;33(7): 1948-1955.
28. Smooke S, Horwich TB, Eonarrow 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.
29. Abizaid A, Costa M, Centemero M, Abizaid A, Legrand V, Limet R. et al. Clinical et Economic Impact of Diabetes Mellitus on Percutaneous and Surgical Treatment of Multivessel Coronary Disease Patients. Circulation, 2001; 104:533-538.
30. Препоруке за коронарну ангиографију. Кардиолошка секција Српског лекарског друштва, Београд, 2003.
31. Carson J, Sholz P, Chen A, Peterson E, Gold J, Schneider S. Diabetes mellitus increase short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Journal of the American College of Cardiology, 2002;40(3):418-423.
32. Seabra-Gomes R. Percutaneous coronary interventions with drug eluting stents for diabetic patients. Heart, 2006; 92:410-419.
33. Ehl N, Kuhne M, Brinkert M, Muller-Brand J, Zellweger M. Diabetes reduces left ventricular ejection fraction-irrespective of presence and extent of coronary artery disease. Eur J Endocrinol, 2011, 165(6):945-951.
34. Chamberlain A, Redfield M, Alonso A, Weston S, Roger V. Atrial Fibrillation and Mortality in Heart Failure: A Community Study. Circ Heart Fail, 2011; 4:740-746.
35. Потпара Т, Грујић М, Вујисић-Тешић Б, Петровић М, Половина М, Остојић М. Срчана инсуфицијенција је независни предиктор перманентне атријалне фибрилације у првих годину дана од успешне конверзије у синусни ритам. Актуелности у кардиологији 2, Балнеоклиматологија, 2009;33(2):35-45.