

Dariusz Naskręt, Dorota Zozulińska, Bogna Wierusz-Wysocka

Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Szpitala im. Franciszka Raszei w Poznaniu, Pracownia Edukacji Diabetologicznej Wydziału Nauk o Zdrowiu Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Zawał serca u 23-letniej pacjentki od 16 lat chorującej na cukrzycę typu 1

Myocardial infarction in a 23-year old patient with 16 years history of type 1 diabetes

STRESZCZENIE

Prezentowany przypadek dotyczy 23-letniej pacjentki od 16 lat chorującej na cukrzycę typu 1 powikłanej nefropatią w stadium niewydolności nerek oraz retinopatią proliferacyjną. Chorą przyjęto do szpitala z powodu narastającej duszności spoczynkowej. Dotychczas u pacjentki nie występowały objawy chorób układu krążenia. W badaniu klinicznym i radiologicznym stwierdzono cechy lewokomorowej niewydolności serca. Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań dodatkowych rozpoznano przebyty zawał serca. Badanie koronarograficzne ujawniło wielonaczyniowe i wieloodcinkowe zmiany w naczyniach wieńcowych. Chorej nie zakwalifikowano do leczenia kardiochirurgicznego z powodu niewydolności nerek. Z tej przyczyny zrezygnowano również z przeszczepienia serca. W czasie dalszej obserwacji nie notowano dolegliwości bólowych o charakterze wieńcowym. Pogarszanie stanu kontroli metabolicznej cukrzycy nasilało objawy niewydolności serca.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, nefropatia, zawał serca

ABSTRACT

The case presented is a 23-year old female patient with type 1 diabetes for 16-years. The clinical cour-

se was complicated by proliferative retinopathy, neuropathy and nephropathy at the stage of renal insufficiency. The patient was admitted to the hospital due to increasing dyspnoe at rest. Before admission there were no symptoms of heart disease. Clinical examination and X-ray showed signs of left ventricular failure. Based on the history, clinical examination and additional procedures (laboratory findings, X-ray, echocardiography) she was diagnosed to have recently suffered from a myocardial infarction. Coronarography revealed multiple and diffused changes in the coronary arteries. The patient was disqualified from any cardiac surgical intervention due to chronic renal insufficiency. Because of this, she was also disqualified from heart transplantation. At follow-up we did not observe any clinical symptoms of coronary disease. Worsening of metabolic control of diabetes tended to increase the symptoms of heart failure.

Key words: diabetes mellitus type 1, nephropatia, myocardial infarction

Na Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Szpitala im. Franciszka Raszei w Poznaniu w ramach ostrego dyżuru przyjęto 23-letnią studentkę z powodu narastającej od 3 dni duszności spoczynkowej, kaszlu oraz podwyższonej ciepłoty ciała do 39,5°C. U chorej w 7. roku życia rozpoznano cukrzycę typu 1. Od 4 lat pacjentka była pod opieką Przyszpitalnej Poradni Diabetologicznej, do której uczęszczała niesystematycznie. Przy przejściu z poradni pediatrycznej do internistycznej stwierdzono u niej cechy retinopatii proliferacyjnej oraz nefropatii cukrzycowej z jawnym białkomoczem (IV okres

Adres do korespondencji: Dr med. Dariusz Naskręt
Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Szpitala im. Fr. Raszei
ul. Mickiewicza 2, 60-384 Poznań
tel.: (0 61) 848 10 11 w. 372
e-mail: MDMN@wp.pl

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 4, 319-324

Copyright © 2003 Via Medica

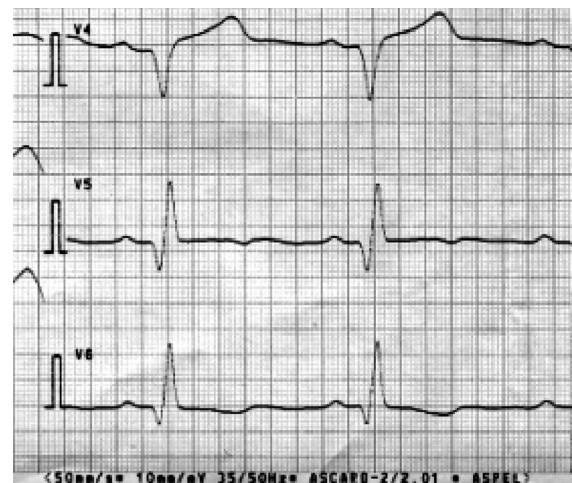
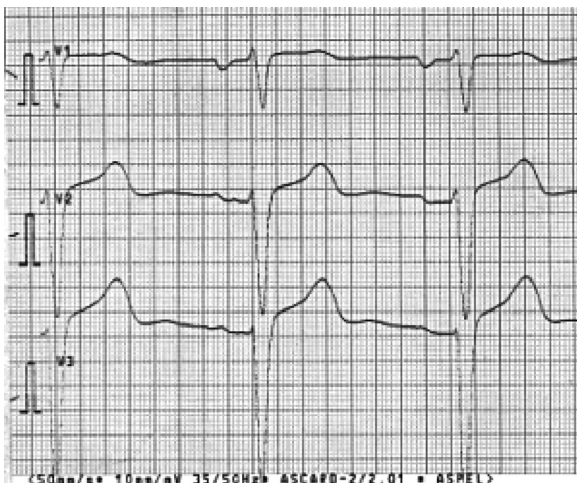
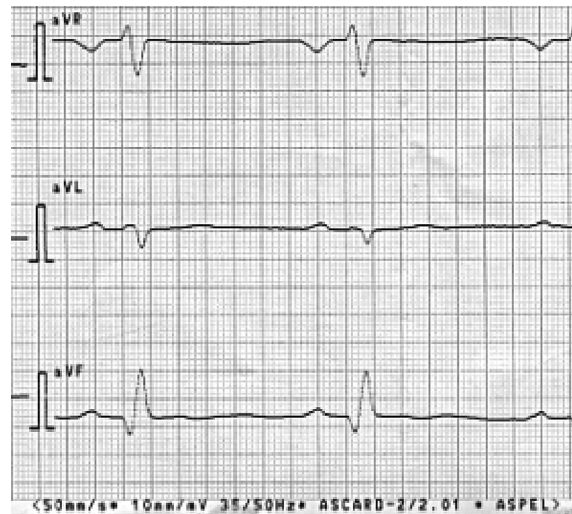
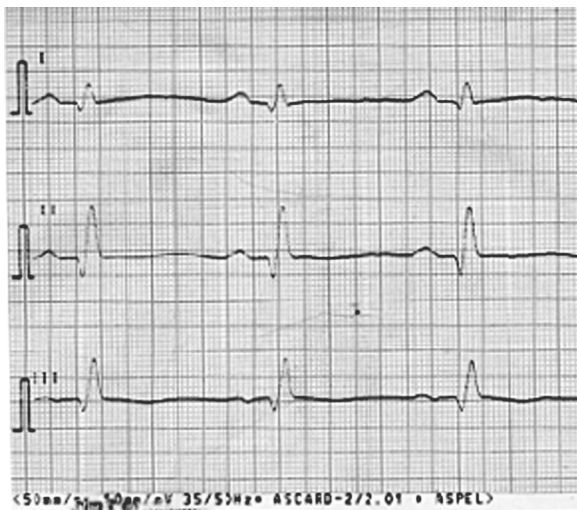
Nadesłano: 17.06.03

Przyjęto do druku: 17.11.03

wg Mogensena). Z wywiadu wiadomo, że stan wyrównania metabolicznego cukrzycy był w tym okresie niezadowalający (HbA_{1c} w granicach 8,6–13,9%), mimo wdrożenia około 4 lata wcześniej intensywnej czynnościowej insulinoterapii. Za każdym razem po uzyskaniu poprawy wyrównania metabolicznego chora rezygnowała z prowadzenia systematycznej samo-kontroli. Związany z tym brak adaptacji dawek insuliny przed posiłkami prowadził do występowania stanów hipo- i hiperglikemii. Dotychczas u chorej nie było objawów chorób układu krążenia. Pacjentka paliła około 10 papierosów na dobę. W jej rodzinie nie odnotowywano przypadków wczesnego występowania schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu do szpitala stwierdzono następujące odchylenia od stanu prawidłowego: czynność serca 120/min, liczne trzeszczenia nad polami płucnymi, obrzęki kończyn dolnych

oraz wartość ciśnienia tętniczego 170/90 mm Hg. W elektrokardiogramie spoczynkowym w momencie przyjęcia zarejestrowano odchylenia od stanu prawidłowego, których nie obserwowano w poprzednich badaniach: rytm zatokowy miarowy 125/min, patologiczny załamek Q w odprowadzeniach V4-V6, brak progresji załamka R od V1 do V3, płytkie ujemne symetryczne załamki T w II, III, aVF, V5 i V6 (ryc. 1). W kolejnych badaniach EKG stwierdzano podobną morfologię zapisu. W dniu przyjęcia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono następujące odchylenia od normy: OB 30 mm/h, leukocyty 14 G/l, stężenie glukozy we krwi 280 mg%, stężenie HbA_{1c} 13,1%, stężenie kreatyniny 2,44 mg/dl, mocznika 99 mg/dl, CRP 21 mg/dl, stężenie cholesterolu całkowitego 338 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL 48 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL 270 mg/dl, triglicerydów 100 mg/dl. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono



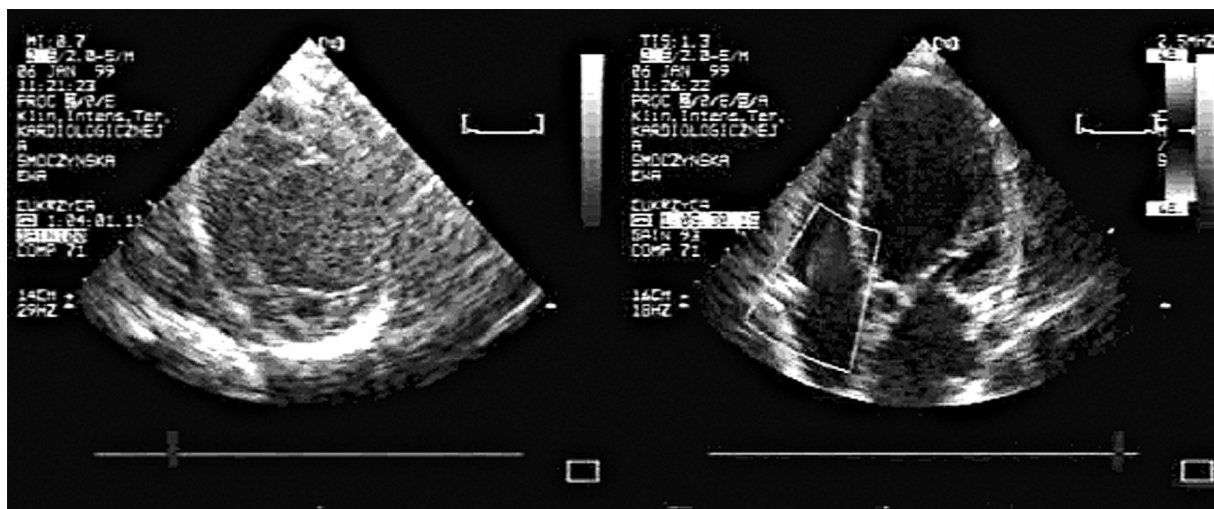
Rycina 1. Wyniki badania elektrokardiograficznego u chorej E.S.

glukozurię 2,8 g/l, białkomocz 1,0 g/l. Wykładniki biochemiczne niedokrwienia mięśnia sercowego w dniu przyjęcia oraz w następnych dniach nie pozwalały na rozpoznanie ostrego zawału serca (troponina < 1,0 j.). W badaniu radiologicznym ujawniono powiększoną w całości sylwetkę serca, poszerzenie naczyń do górnych płatów płuc oraz plamiste zagęszczenia mięszu płucnego w segmencie podstawnym tylnym płata dolnego prawego. Rozpoznano wstępnie: niewydolność serca, prawostronne zapalenie płuc, prawdopodobnie przebyty zawał serca, cukrzycę typu 1 powikłaną retinopatią proliferacyjną oraz nefropatią cukrzycową w stadium niewydolności nerek.

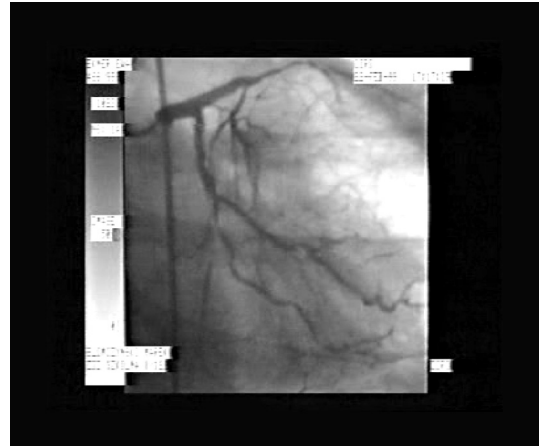
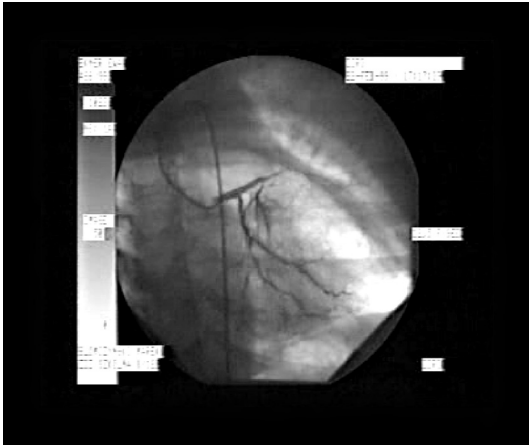
W badaniu echokardiograficznym (aparatus Hewlett Packard SONOS 2500) stwierdzono istotne zaburzenia kurczliwości: dyskinezę segmentów koniuszkowych, akinezę segmentu środkowego ściany przedniej, hipokinezę segmentów środkowych przegrody międzykomorowej, ściany bocznej oraz segmentu podstawnego ściany dolnej. Wielkość frakcji wyrzutowej mierzona metodą Simpsona wynosiła 29%. Na podstawie badania echokardiograficznego rozpoznano przebyty zawał serca (ryc. 2). Podczas hospitalizacji w 24-godzinym badaniu EKG metodą Holtera (Pathfinder 700) nie stwierdzono istotnych zmian odcinka ST i zaburzeń rytmu serca. Oceniono również wybrane czasowe parametry zmienności rytmu serca [SNN 50 liczba par kolejnych odstępów NN, dla których różnica czasu trwania odstępu NN jest większa niż 50 ms; SDNN (ms) — odchylenie standardowe ze średniej długości wszystkich odstępów NN; RMSSD — pierwiastek kwadratowy z sumy kwadratów odległości między kolejnymi odstępami NN; Triangle Index — całkowita liczba odstępów NN po-

dzielona przez liczbę odstępów NN o najczęściej spotykanym czasie trwania — eliminacja artefaktów]. Odnotowano niskie wartości wszystkich ocenianych parametrów, które wskazywały na obecność neuropatii układu autonomicznego serca (SNN 50 = 61; SDNN = 18 ms; RMSSD = 12; Triangle Index = 16). Średnie dobowe ciśnienie tętnicze oceniane na podstawie 24-godzinnej kontroli (Mobil-o-Graf) wynosiło 123/82 mm Hg (dzienne 124/84 mm Hg, nocne 121/79 mm Hg). Nie wykazano obniżenia średniego ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych o więcej niż 10% w stosunku do jego średnich wartości w ciągu dnia (*non dipper*).

Po ustąpieniu objawów niewydolności serca oceniono perfuzję mięśnia sercowego metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*) z użyciem gamma-kamery firmy Siemens z systemem ICON 6.0.3. Badanie wykonano w spoczynku oraz po farmakologicznej indukcji niedokrwienia mięśnia sercowego za pomocą dipirydamolu w dawce 0,56 mg/kg masy ciała. Zastosowano radiofarmaceutyk MIBI (*metoksy-izobutylo-izonitryl*) znakowany ^{99m}Tc w dawce 2 × 20 mCi. W badaniu SPECT, zarówno w spoczynku, jak i po wywołaniu niedokrwienia, u pacjentki stwierdzono zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego, obejmujące koniuszek, ścianę przednią oraz segmenty przykoniuszkowe ściany dolnej i bocznej. W trybie planowym wykonano badanie koronarograficzne, w którym zaobserwowano następujące zmiany w lewej tętnicy wieńcowej: gałąź zstępująca przednia amputowana i wypełniająca się śladowo przez naczynia krążenia obocznego, gałąź okalająca wypełniająca się z opóźnieniem i amputowana w części środko-



Rycina 2. Badanie echokardiograficzne u pacjentki E.S.



Rycina 3. Badanie koronarograficzne u pacjentki E.S.

wej, gałąź marginalna zwężona w miejscu odejścia (ryc. 3). Prawa tętnica wieńcowa wypełniała się słabowo, w 1/3 bliższej części była amputowana. Z powodu stwierdzonego stanu klinicznego i obecności wielonaczyniowych, wieloodcinkowych zmian w naczyniach wieńcowych nie przeprowadzono procedur rewaskularyzacyjnych. Ponadto, ze względu na nefropatię cukrzycową w stadium niewydolności nerek odstąpiono od zamiaru przeszczepienia serca.

Pacjentka od 5 lat znajduje się pod ścisłą kontrolą ambulatoryjną diabetologiczną, kardiologiczną oraz nefrologiczną. Okresowo nasilające się objawy niewydolności serca ustępują po leczeniu ambulatoryjnym lub podczas krótkotrwałych hospitalizacji. Wykonywane kontrolne badania echokardiograficzne wykazują wyraźną zależność wielkości frakcji wyrzutowej od aktualnego stanu wyrównania metabolicznego cukrzycy. Pacjentka, mimo istotnych wielonaczyniowych zmian w naczyniach wieńcowych, nie odczuwa typowych bólów wieńcowych.

Komentarz

Cukrzyca, z powodu kumulacji wielu niekorzystnych zjawisk patofizjologicznych, jest istotną przyczyną wzrostu częstości powikłań sercowo-naczyniowych we wszystkich grupach wiekowych, niezależnie od płci i typu schorzenia [1, 2]. W badaniu *EURODIAB IDDM Complications Study*, obejmującym chorych na cukrzycę typu 1 trwającą średnio około 15 lat, choroby układu krążenia stwierdzano u około 9% mężczyzn oraz u 10% kobiet [3]. W grupie chorych na cukrzycę spośród wszystkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego główną przyczyną zgonów jest choroba niedokrwienna serca [4, 5]. Prawie 70% zawałów serca występujących

przed 45 rokiem życia stwierdza się u chorych na cukrzycę, zwłaszcza typu 1 [6–8]. Choroba niedokrwienna serca jest przyczyną 40–50% zgonów wśród chorych na cukrzycę typu 1, rzadko jednak rozpoznaje się ją przed wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego, niewydolności serca lub nagłego zgonu [9, 10]. Zwiększone ryzyko śmierci z powodu powikłań sercowo-naczyniowych ujawnia się w tej grupie chorych już w 3. dekadzie życia. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nefropatią cukrzycową [11, 12]. Wielu autorów wykazało w badaniach, że mikroalbuminuria jest głównym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Dodatkowo wiąże się ona z występowaniem stanów sprzyjających powikłaniom sercowo-naczyniowym, takich jak: zaburzenia gospodarki lipidowej [13], nadciśnienie tętnicze [14], hiperfibrinogenemia i inne nieprawidłowości w zakresie układu krzepnięcia [15, 16]. W przebiegu cukrzycy wiele czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca współistnieje, modyfikując się wzajemnie, a ich działanie aterogenne sumuje się, prowadząc do szybkiego postępu zmian naczyniowych. Nadciśnienie tętnicze, które w większości przypadków jest elementem zespołu objawów nefropatii cukrzycowej, istotnie zwiększa zagrożenie przedwczesnym zgonem z powodu choroby niedokrwiennej serca w przebiegu cukrzycy typu 1 [17, 18]. Stwierdzono również, że zaburzenia dobowego rytmu ciśnienia tętniczego mogą mieć znaczenie w patogenezie choroby niedokrwiennej serca [19]. Dyslipidemia występująca u chorych na cukrzycę typu 1 najczęściej jest wynikiem nieprawidłowego wyrównania metabolicznego. Może być jednak także elementem zespołu nerwicowego w przebiegu nefropatii cukrzycowej lub następstwem rodzinnego występowania zaburzeń

gospodarki lipidowej. Dowiedziono, że prawidłowe wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1 jest najskuteczniejszą metodą prewencji zaburzeń lipidowych i zmniejsza tym samym postęp zmian miażdżycowych [20, 21].

U chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej negatywne skutki palenia tytoniu są bardziej widoczne niż w populacji osób bez cukrzycy. Zrozumiałe jest więc, że nałóg ten 3-krotnie zwiększa i tak już wysoką śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę. Palenie tytoniu nasila zaburzenia lipidowe, pogarsza kontrolę glikemii oraz może podwyższać ciśnienie tętnicze [17–19].

Pojawienie się w przebiegu cukrzycy mikroalbuminurii lub jawnego białkomoczu, a następnie zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi traktuje się obecnie jako czuły wskaźnik ryzyka miażdżycy i jej powikłań [22]. Pacjenci z nefropatią umierają bowiem częściej z powodu choroby niedokrwiennej serca niż z powodu niewydolności nerek [23]. Zagrożenie zawałem serca u chorych z białkomoczem jest 12-krotnie większe niż w populacji ogólnej [8]. Choroba wieńcowa występuje u większości chorych z nefropatią cukrzycową, lecz często przebiega bezobjawowo. Wykazano, że nieme niedokrwienie serca (SMI, *silent myocardial infarction*) u chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią występuje zdecydowanie częściej niż w populacji osób bez tych zaburzeń [24]. Dysfunkcja układu autonomicznego serca, potwierdzona w testach klinicznych lub za pomocą innych metod diagnostycznych, znacznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SMI, choć zależności tej nie udowodniono. Część autorów sugeruje, że SMI wiąże się raczej z obecnością znacznych zmian naczyniowych, a nie zaburzeń układu autonomicznego [25].

Powtarzające się SMI mogą prowadzić do rozwoju kardiomiopatii niedokrwiennej. U chorych na cukrzycę z SMI objawy niewydolności serca ujawniają się znacznie wcześniej niż w grupie osób bez niedokrwienia. Nawracające epizody niedokrwienne powodują zaburzenia funkcji rozkurczowej, a w późniejszym czasie także funkcji skurczowej [26]. Brak typowych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej lub niecharakterystyczne ekwiwalenty niedokrwienia mięśnia sercowego (osłabienie tolerancji wysiłku, zasłabnięcia z utratą przytomności niezwiązane z hipoglikemią, zaburzenia rytmu serca), a także nieme klinicznie niedokrwienia mięśnia sercowego nie skłaniają niestety do podjęcia wczesnej diagnostyki kardiologicznej. Nietypowy przebieg kliniczny choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę

istotnie zwiększa śmiertelność okołozawałową, upośledzenie funkcji lewej komory po zawał serca oraz ryzyko ponownego epizodu wieńcowego [27].

Ocena angiograficzna w tej grupie osób zazwyczaj ujawnia bardzo zaawansowane zmiany miażdżycowe: chorobę wielonaczyniową, wieloodcinkowe zmiany w naczyniach wieńcowych, mniejszy kaliber zajętych naczyń. Taki wynik badania koronarograficznego często uniemożliwia zastosowanie inwazyjnych metod leczenia choroby niedokrwiennej serca [28, 29]. Dlatego wykrycie zmian naczyniowych u chorych na cukrzycę jeszcze przed ujawnieniem się objawów klinicznych może być podstawą do zmniejszenia śmiertelności w tej populacji chorych. Szczególnego znaczenia nabiera więc wczesna, nieinwazyjna diagnostyka kardiologiczna, zwłaszcza gdy poza hiperglikemią współistnieją inne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Jej wczesne rozpoznanie u chorych na cukrzycę daje szansę na wdrożenie odpowiednich działań prewencyjnych i leczniczych, poprawiających rokowanie w tej szczególnej grupie pacjentów.

Aktualnie zaleca się przeprowadzanie nieinwazyjnej diagnostyki kardiologicznej, jeżeli występują typowe, a także mało charakterystyczne objawy krążeniowe, nieprawidłowy zapis EKG, zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych lub tętnicach kończyn dolnych u pacjentów w wieku powyżej 35 lat lub u chorych na cukrzycę trwającą ponad 25 lat. Dodatkowym wskazaniem do wcześniejszego przeprowadzenia szczegółowych badań jest występowanie 2 lub więcej czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca współistniejących z cukrzycą [30]. Nie zawsze jednak coroczna ocena kardiologiczna chorych na cukrzycę typu 1 jest stałym elementem opieki diabetologicznej. Ponadto, opracowane przez różne ośrodki standardy diagnostyczne choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę nie są w pełni satysfakcjonujące. Oparto je bowiem przede wszystkim na badaniach klinicznych dotyczących zupełnie innej grupy — chorych na cukrzycę typu 2. Nieliczne dotychczas obserwacje dokonane wśród chorych na cukrzycę typu 1 wskazują natomiast na potrzebę intensywnego postępowania prewencyjnego i diagnostycznego mimo młodego wieku, ponieważ długi czas trwania cukrzycy uznano ostatnio za niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca [31]. Ponadto chorzy z nefropatią cukrzycową należą prawdopodobnie do grupy szczególnie wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, nierzadko kończących się nieodwracalnym uszkodzeniem mięśnia sercowego, które jest konsekwencją rozwijają-

cych się w naczyniach krwionośnych zmian o charakterze makroangiopatii, mikroangiopatii, neuropatii autonomicznego układu nerwowego oraz nadciśnienia tętniczego, a także zaburzeń metabolicznych na poziomie komórkowym [29].

PIŚMIENICTWO

- Krolewski A.S., Warram J.H., Rand L.I., Kahn C.R.: Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1390–1398.
- Yudkin J.S.: Coronary heart disease in diabetes mellitus: three new risk factors and a unifying hypothesis. *J. Intern. Med.* 1995; 238: 21–30.
- Koivisto V.A., Stevens L.K., Mattock M. i wsp.: Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 689–997.
- American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551–1559.
- Grundey M., Benjamin J., Burke G.L. i wsp.: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–1146.
- Cooper S., Caldwell J.H.: Coronary artery disease in people with diabetes: diagnostic and risk factor evaluation. *Clinical Diabetes* 1999; 17 (2): 58–70.
- Rossing P., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H.H.: Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 years observational follow up study. *Brit. Med. J.* 1996; 313: 779–784.
- Borch-Johnsen K., Kreiner S.: Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Brit. Med. J.* 1987; 294: 1651–1654.
- Morgan C.L., Currie C.J., Peters J.R.: Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care* 2000; 23: 1103–1107.
- Orchard T.J., Dorman J.S., Maser R.E. i wsp.: Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990; 39: 1116–1124.
- Almdal T., Norgaard K., Feldt-Rasmussen B., Deckert T.: The predictive value microalbuminuria in IDDM. A five year follow up study. *Diabetes Care* 1994; 17: 120–125.
- Krolewski A.S., Kosiński E.J., Warram J.H. i wsp.: Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 750–755.
- Kahri J., Groop P.H., Elliott T., Viberti G., Taskinen M.R.: Plasma cholesteryl ester transfer protein and its relationship to plasma lipoproteins and apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in IDDM patients with microalbuminuria and clinical nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 412–419.
- Mogensen C.E., Poulsen P.L.: Epidemiology of microalbuminuria in diabetes and in the background population. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1994; 3: 248–256.
- Jensen T., Stender S., Deckert T.: Abnormalities in plasma concentration of lipoproteins and fibrinogen in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1988; 31: 142–145.
- Kowalska I., Tolejko B.: Przewlekłe powikłania cukrzycy. W: Problemy kardiologiczne w cukrzycy. á-medica-press, Bielsko-Biała 2001.
- Kuller L.H., Velentgas P., Barzilay J., Beauchamp N.J., O'Leary D.H., Savage P.J.: Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all cause mortality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 823–829.
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., 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.
- Rossing P., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H.H.: Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 years observational follow up study. *Brit. Med. J.* 1996; 313: 779–784.
- 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.
- Toeller M., Buyken A.E., Heitkamp G., de Pergola G., Giorgino F., Fuller J.H.: Fiber intake, serum cholesterol levels and cardiovascular disease in European individuals with type 1 diabetes. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: B21–B28.
- Deckert T., Kofoed-Enevdsen A., Norgaard K., Borch-Johnsen K., Feld-Rasmussen B., Jensen T.: Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care* 1992; 15: 1181–1191.
- Krolewski A.S., Warram J.H., Rand L.I., Kahn C.R.: Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1390–1398.
- Earle K.A., Mishra M., Morocutti A. i wsp.: Microalbuminuria as a marker of silent myocardial ischaemia in IDDM patients. *Diabetologia* 1996; 39: 854–856.
- Ahluwalia G., Jain P., Chugh S.K.: Silent myocardial ischemia in diabetics with normal autonomic function. *Int. J. Cardiol.* 1995; 48: 147–153.
- May O., Arildsen H., Damsgaard E.M., Mickley H.: Prevalence and prediction of silent ischaemia in diabetes mellitus: a population-based study. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 241–247.
- Abbott R.D., Danahue R.P., Kannel W.B., Wilson P.W.: The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456–3460.
- Mc Nally P.G.: Epidemiologia chorób serca w cukrzycy typu 1 i 2: choroby układu sercowo-naczyniowego a cukrzyca. Via Medica, Gdańsk 2000; 1–7.
- Melchior M., Seibaek M.B., Sajadieh A.: Coronary atherosclerosis or diabetic cardiomyopathy? Pathoanatomic changes of blood vessels, nerves and myocardium in patients with diabetes mellitus. *Ugeskr. Laeger.* 1998; 160: 1307–1311.
- American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551–1559.
- Fuller J.H., Stevens L.K., Wang S.L.: Risk factors for mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 2): 54–64.