

改善 2 型糖尿病患者心血管事件预后的研究

王燕燕综述

(南京军区南京总医院内分泌科, 江苏南京 210002)

摘要: 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的基本缺陷, 胰岛素抵抗可导致高胰岛素血症, 常与动脉粥样硬化和心血管意外事件有关。本文旨在探讨高胰岛素血症和胰岛素抵抗的治疗策略, 以及如何改善 2 型糖尿病心血管疾病的不良预后。

关键词: 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 冠心病

中图分类号: R 587. 1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-8199(2001)01-0060-04

Improving the adverse cardiovascular prognosis of type 2 diabetes

WANG Yan-yan reviewing

(Department of Endocrinology, Jinling Hospital, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

Abstract: Insulin resistance is the fundamental defect of type 2 diabetes and often leads to hyperinsulinemia, which is associated with atherosclerosis and cardiovascular events. A multidisciplinary approach involving multifaceted therapeutic strategies is necessary to reduce cardiovascular events and to improve prognosis in these patients. The purpose of this review is to outline proven and promising therapeutic strategies for improving the long-term cardiovascular prognosis of patients with type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes; Insulin resistance; Coronary artery disease

收稿日期: 2000-03-24; 修订日期: 2000-11-13

作者简介: 王燕燕(1951-), 女, 山东烟台人, 副主任医师, 医学专科, 从事内分泌专业。

<p>6 林爱芬, 傅翠娥, 王亚凡, 等. 脑脊液中弓形虫循环抗原的组分分析[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1996, 9(1), 50-52</p> <p>7 李永华, 陈秀春, 刘锦华, 等. 弓形虫 P30 抗原基因的体外扩增、克隆及原核表达[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1998, 11(1): 19-20</p> <p>8 夏爱娣. 弓形虫的分子生物学研究[J]. 中国人兽共患病杂志, 1994, 10(1): 50-51</p> <p>9 Kim K, Bulow R, Kampmeier J, et al. Conformationally appropriate expression of the Toxoplasma antigen SA G1 (P30) in CHO Cells[J]. Infect Immun, 1994, 62(1): 203-209</p> <p>10 马守中, 戚其玮, 万加华. PCR 技术在弓形体感染中的应用研究[J]. 中国计划生育学杂志, 1996, 12, 25, 4(6): 333-336</p> <p>11 程彦斌, 张永浩, 李哲, 等. 聚合酶链反应检测弓形虫核酸的研究[J]. 西安医科大学学报, 1996, 17(3): 296-299</p> <p>12 Burg JL, Grover CM, Pouletty P et al. Direct and sensitive</p>	<p>detection of a pathogenic protozoan, Toxoplasma gondii, by polymerase chain reaction[J]. J Clin Microbiol, 1989, 27(8): 1787.</p> <p>13 周永安, 陈观今, 刘彦文, 等. 弓形虫 ZS2 株抗原基因的扩增及克隆[J]. 中国人兽共患病杂志, 1998, 14(5): 14-16</p> <p>14 金武官, 杨惠珍, 姜昌斌, 等. 弓形虫感染鼠尿中循环抗原的检测[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1993, 11(1): 60-62</p> <p>15 陈晓光, 刘国章, 唐银明, 等. 弓形虫巢式 PCR 体系的建立及其对人、鼠弓形虫病的检测[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1996, 9(1): 53-56</p> <p>16 崔君兆, 马重麟, 陆宙光, 等. 诊治 11 例弓形虫病的经验和诊断标准的探讨[J]. 中国人兽共患病杂志, 1996, 7(5): 58</p> <p>17 胡建辉. 人弓形虫病临床研究的进展[J]. 医学综述, 1996, 2(6): 306-307.</p>
---	---

(本文责任编辑 陈根达)

0 引言

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 2 型糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的基本缺陷。IR 可导致高胰岛素血症, 常与动脉粥样硬化和心血管意外事件有关。心血管事件约占 DM 患者总死亡数的 75%, 而且患有 DM 者比无 DM 者冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 预后更差¹。对 2 型 DM 传统的治疗是控制血糖, 目前认为除此之外另一重要目标是减少心血管意外事件的发生。本文讨论高胰岛素血症和 IR 的治疗策略, 旨在探讨如何改善 2 型 DM 心血管疾病的预后。

1 IR/高胰岛素血症

IR/高胰岛素血症与高血压、左心室肥厚、少活动、中心性肥胖 (腰/臀比值增加)、纤溶损害和致动脉粥样硬化性血脂紊乱 (也称胰岛素抵抗性血脂紊乱) 有关^{2,3}。致动脉粥样硬化性血脂紊乱以甘油三酯 (TG) 水平增高 $> 1500 \text{ mg/L}$ ($> 1.70 \text{ mmol/L}$)、HDL 水平下降 $< 400 \text{ mg/L}$ ($< 1.04 \text{ mmol/L}$)、LDL 正常或轻度增高, 但以小而密 (容易氧化的) LDL 颗粒增高³ 为特征。以上这些与致动脉粥样硬化和心血管事件的预后独立相关。然而, DM 患者的传统治疗重点常放在高血糖的控制上, 而忽视改变其他危险因素, 这种单一治疗 DM 的方法, 难以降低 2 型 DM 患者极高的心血管并发症的发生率。

2 针对 IR/高血糖的治疗

2.1 磺脲类 (SU) 药物 关于此类药物的安全性可追溯到 30 年前美国大学群体糖尿病课题研究 (UGDP) 的资料⁴, 这个前瞻性的随机试验发现, DM 用甲苯磺丁脲 (D860) 治疗组其心血管病死率较安慰剂组明显增加。由于对该研究方法有非议, 临床上也缺乏合适的可以代替的口服治疗药物, 故临床医师根本不考虑本研究结果。最近研究表明, 用强化方法治疗的糖尿病患者, 其心血管事件高于用标准方法治疗者⁵。

目前, 研究者正在重新评估 2 型 DM 的 SU 治疗对心血管的安全性问题。SU 可能的不良反应有心律失常、心肌缺血预适应减弱、血管收缩、心肌梗死面积增加、体重增加、胰岛素水平增高、损坏血管活性及使血管成形术的不良预后增加等。

SU 通过关闭 ATP 敏感的钾通道, 促进胰腺 β 细胞分泌胰岛素而降低血糖水平^{6,7}。然而, 因关闭钾离子通道而又延长了心肌不应期, 从而可产生抗

心律失常作用, 但也可引起心律失常^{6,7}。钾离子通道可介导缺血预适应⁸。动物实验表明, SU 通过阻滞钾离子通道而消除缺血预适应, 使保护心肌的生理性适应措施受抑制, 从而增加心肌梗死面积⁶。SU 又是血管收缩剂并损坏血管活性, 接受 SU 药物治疗的 DM 患者, 经皮穿刺冠状动脉球囊成形术 (PTCA) 治疗急性心肌梗死后, 其早期病死率增加⁹。SU 可增加体重, 增高胰岛素水平, 故可增加致动脉粥样硬化形成并增加心血管事件。SU 最新药物格列美脲 (Glimperid) 是一个具有选择性钾离子通道阻滞剂, 该药将非胰腺活动降至最小, 并有可能减少心血管反应。

迄今为止, SU 对心血管的安全性尚无定论。有资料表明, 用 SU 并不增加心血管事件的危险性¹⁰, 但对有心血管事件的患者, 宜谨慎使用小剂量、短效作用类制剂。

2.2 胰岛素 糖尿病控制与并发症试验 (DCCT) 的结果证实, 用胰岛素强化治疗严格控制血糖可减少视网膜、神经和肾等微血管病变的发生和发展¹¹, 但对大血管疾病 (如心肌梗死) 的作用仍不十分清楚。胰岛素的即刻效应为 NO 介导的血管扩张和轻度的抗血小板活性作用。然而, 无论是外源性胰岛素的应用还是 IR 引起的慢性高胰岛素血症, 似乎是致动脉粥样硬化及其并发症的先决条件。一些研究发现, 糖尿病患者用胰岛素治疗比不用胰岛素治疗预后更差¹, 这可能是疾病本身的过程, 因为严重的 DM 常用胰岛素治疗。另一项研究显示, DM 在心肌梗死后接受每天 4 次胰岛素强化治疗者比接受常规治疗者生存率提高¹²。美国糖尿病协会 (ADA) 最近提出胰岛素可能为其他危险因素, 而不是独立危险因素, 因此, 临床医师对 2 型 DM 需用胰岛素控制高血糖时不要担心其可能促进致动脉粥样硬化而勉强应用。然而, 慢性高胰岛素血症常存在致动脉粥样硬化、再狭窄、高血压、血脂紊乱和纤溶损害, 因此, 2 型 DM 治疗的焦点是着眼于在用胰岛素治疗前增强其敏感性, 如运动、减重、控制饮食及甲福明 (metformin) 和噻唑烷二酮类 (Thiazolidinedione) 药物治疗等。

2.3 饮食和运动 通过增强胰岛素敏感性而不是提高胰岛素水平来控制血糖是改善 2 型 DM 预后的重要目标。有规律的体育运动和减轻体重, 将有助于增强胰岛素敏感性, 减少 2 型 DM 产生的危险性。开始时, 一般不推荐有氧或耐力运动; 以后通过增加训练强度 (如骑自行车、划船等) 进行的耐力训练, 可进一步改善 IR、控制甘油三酯水平和收缩

压¹³。

高纤维素、低饱和脂肪酸和低碳水化合物的饮食有益于2型DM和CAD¹⁴，严格限制饮食中脂肪含量是不必要的，甚至是有害的，因为过多碳水化合物的摄取可导致血糖、胰岛素和TG水平增加^{14,15}。事实证明，以多不饱和脂肪酸、非还原性多不饱和脂肪酸替代饱和脂肪酸或碳水化合物可增强胰岛素敏感性，降低TG和LDL水平，减少心血管事件¹⁵。体育运动、饮食和体重的控制对DM患者防治心血管并发症是至关重要的。

2.4 甲福明、噻唑烷二酮类、奥利司他(Olistat)

甲福明的降糖作用主要通过抑制内源性肝糖输出¹⁶，降低血胰岛素水平，改善IR。甲福明降低IR的特性有利于减少一些心血管危险因素如肥胖、血脂异常、纤溶减少和高血压。甲福明能减少2型或1型DM患者的胰岛素用量，改善血糖水平和胰岛素敏感性，同时也可改善2型DM的肥胖和血脂异常。尽管甲福明对肥胖及非肥胖患者同样有效，但更适用于超体重的2型DM患者。乳酸酸中毒的危险性罕见，血肌酐水平增高和急性心肌梗死的患者禁忌。英国糖尿病前瞻性研究(UKPDS)中一项平均随访10.7年的干预试验结果显示，与单纯饮食控制比较，对于超体重的2型DM患者明确诊断后即予甲福明治疗，可减少约42%DM相关死亡的危险性，同时也可降低约32%DM相关终点的危险性(包括微血管和大血管的并发症)。因为甲福明几乎不引起低血糖，不会增加体重，对DM来说优于SU，可作为一线口服药物，单用或联用以取得血糖控制的最佳效果。

噻唑烷二酮类药物是一类新的口服降糖药物，它能与过氧化物增殖体受体 γ (PPAR γ)结合而直接降低IR。此类药物与SU不同，在控制血糖的同时伴随着胰岛素水平的下降。当此类药物结合饮食控制、运动训练仍不能适当地控制血糖时，也可与甲福明、SU或胰岛素联用。噻唑烷二酮类药物主要包括曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮。曲格列酮可有特异体质性肝细胞损伤，表现为血清谷丙转氨酶增高。少数患者有致死性肝毒性损害。曾报告有43例急性肝坏死与用曲格列酮有关，以后就不再作为一线药物治疗2型DM。罗格列酮较安全，降糖作用及耐受性好，无升高转氨酶的作用，但其药物使用说明书要求定期查肝功能。吡格列酮是此类药中最安全的药物之一，具有良好的亲脂性，每天仅需给药一次。

奥利司他也是一种安全的全新肥胖治疗药，为一高度选择性的脂肪酶抑制剂，在胃肠道内与脂肪

酶结合，可阻断大约1/3膳食脂肪的吸收，以达到长期减重的目的，1999年5月被美国FDA批准用于减肥。奥利司他适用于体重指数(BMI) 30或27，并伴有高血压、DM和脂质紊乱等其他肥胖危险因素的患者，不仅可减轻体重，而且可改善血脂异常，降低血压，增强血糖控制，从而降低心血管事件的危险性。

3 血脂紊乱

2型DM和IR都与致动脉粥样硬化性血脂紊乱有关。这种以TG增高、HDL下降和LDL轻度增高或正常为特征的血脂紊乱，通常治疗困难。增加有氧运动以及低饱和脂肪、高纤维饮食常可使体重减轻，改善血脂紊乱，但若经以上措施仍不能纠正高脂血症，对DM患者来说，应选用药物治疗，最有效的药物为甲福明和噻唑烷二酮类，经过6~9个月的治疗后，比单用他汀类更能达到有效地控制血脂紊乱。

3.1 他汀类 许多研究表明，用他汀类治疗者使LDL水平正常(1.0 g/L)能减少心血管事件。Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)研究结果表明，与非DM组比较，辛伐他汀可以显著降低DM亚组的心血管事件相关住院率和总的住院天数(分别为-28%及-55%)¹⁷。

胆固醇和冠心病复发性疾病试验(CARE)，对4159例胆固醇平均基线值在 2.09 g/L 的心肌梗死患者作前瞻性试验，主要接受普伐他汀 40 mg/d 或安慰剂¹⁸，结果表明，用普伐他汀治疗组中DM亚组主要心血管事件减少25%，非DM亚组心血管事件减少23%。以上CARE研究中，尽管有或无DM，其相对危险的减少是相似的，但对DM来说，无论接受主动治疗或安慰剂，其绝对危险是增加的。Atorvastatin是本类药物的最新成员，具有更强的降低LDL和TG作用。Atorvastatin在使DM患者血脂紊乱正常化方面优于辛伐他汀¹⁹，但需研究其长期效应。

3.2 烟酸和纤维酸类 2型DM患者应纠正TG和LDL紊乱。Helsinki心脏研究证实，吉非贝齐(Gemfibrozil)治疗可改善血脂紊乱和IR²⁰。动脉粥样硬化消退试验表明，与其他血脂异常比较，致动脉粥样硬化性血脂紊乱是造成冠状动脉进行性狭窄和将来发生冠状动脉事件的高危因素。上述研究表明，使各种类型的血脂紊乱正常化，是预防CAD发展和心血管事件最有效的方法。

吉非贝齐和其他纤维酸类已用于DM的致动脉粥样硬化性血脂紊乱患者，但与他汀类联合治疗

时应小心监护,因其可产生罕见的横纹肌溶解。尽管纤维酸类在有些非选择性人群中可增加非心血管事件病死率,但对DM 超重者仍可能有益。

烟酸是治疗所有类型血脂异常的最佳方法,在非DM 且有致动脉粥样硬化性血脂异常者观察到烟酸有轻度增高血糖的作用,但不增加糖基化血红蛋白水平。在2型DM 患者,烟酸可加剧高血糖,但可通过降糖治疗来调整。烟酸独立作用可改善HDL、TG、餐后高脂血症、小而密LDL、LP(a)脂蛋白、纤维蛋白原、纤溶酶原活化抑制因子-1,因此只要密切监护,其使用是安全的,可广泛应用。

3.2 鱼油 服大剂量时可有效地降低TG水平。

4 高血压

2型DM 常伴有高血压。高血压与IR、肥胖、少运动、不良饮食习惯等互为因果关系。在DM 者,即使是轻型高血压,其冠心病、脑卒中、周围血管病和肾功能衰竭的危险性均增加。故积极治疗,尤其合理应用抗高血压药物可改善预后。血糖内稳态与血压有关。1型DM 血糖控制不良引起的DM 肾病可使血压增高,此类患者用强化胰岛素治疗可预防肾病,因此也有助于预防高血压;相反,2型DM,胰岛素和SU 合用可引发高血压,其机制未明。可能与交感神经活化和由于高血糖引起的渗透性利尿减少有关。然而噻嗪烷二酮和甲福明合用可降低2型DM 者的胰岛素和血压水平¹⁶。

4.1 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和受体阻断剂 已经证实,ACEI可减少终末期糖尿病肾病;ACEI用于DM 并存的心力衰竭和左心室肥厚的治疗也取得了较好的疗效。此外,通过改善内皮细胞功能和稳定冠状动脉斑块,ACEI也可减少急性心肌梗死的发病率。

AT II受体拮抗剂如洛沙坦等,对糖尿病和高血压有与ACEI同等作用,但资料尚有限。

2型DM 存在肾功能不全者产生低肾素、低醛固酮症(IV型肾小管性酸中毒)的危险性增加,此时用ACEI或保钾利尿剂易发生高钾血症,需引起临床注意。

4.2 β 阻滞剂 DM 者相对禁忌应用 β 阻滞剂,因其可掩盖肾上腺素能介导的低血糖反应。传统的 β 阻滞剂轻度增加血糖、胰岛素和TG水平,但卡维地洛无此不良反应²¹。前瞻性随机研究证实,DM 患者应用 β 阻滞剂可减少心血管事件病死率²²。所以,若有强烈应用 β 阻滞剂指征(如不稳定性心绞痛、既往心肌梗死史或心脏病)的2型DM 者,则可

考虑应用。

5 抗氧化剂

DM 患者易产生过氧化(小而密)LDL 颗粒,因此为预防心血管事件,抗氧化治疗就显得极为重要。一组2 002例CAD 患者随机试验表明,维生素E可减少非致死性心肌梗死的危险性²³。对DM 患者,可谨慎应用维生素E 400 IU/d。

6 阿司匹林

动脉粥样硬化性血栓形成(atherothrombosis)一词用于描述导致CAD 的病理事件。IR和致致动脉粥样硬化性血脂紊乱时增加纤溶酶原活化抑制因子-1水平,故可损害纤维蛋白溶解。阿司匹林通过减少斑块部位血小板血栓形成,故可预防急性冠状动脉事件。因75%~80%DM 患者死于心血管事件,ADA 已告诫所有2型DM 患者,无论有无CAD,均应用阿司匹林。阿司匹林合理剂量仍未确定,ADA 推荐DM 患者的剂量为81~325 mg/d²⁴。

7 雌激素

绝经期妇女用雌激素替代治疗可增高HDL、降低LDL水平、抗氧化和改善胰岛素敏感性,减少心血管病死率²⁵。除非有绝对禁忌症(如个人或家族乳腺癌史),所有绝经期后DM 患者均可考虑应用雌激素替代治疗。

8 急性心肌梗死

DM 者急性心肌梗死是非DM 者的2倍,而且容易发生多支冠状动脉血管疾病和左心室功能不全。Gusto¹研究了DM 占14%的41 021例溶栓治疗者,3天病死率DM 胰岛素治疗组为12.5%,非胰岛素治疗组为9.7%,非DM 组为6.2%。PAMI研究了400例急性心肌梗死进行溶栓治疗者,结果表明²⁶DM 组住院病死率为10.1%,非DM 组仅3.8%。故尽管溶栓治疗用于DM 者可绝对受益,但治疗者其绝对病死率仍居高不下。DM 伴急性心肌梗死患者PTCA 优于溶栓。PAMI的有限资料表明,DM 急性心肌梗死者应果断治疗,但PTCA 是否优于溶栓应进一步评价。

参考文献

- 1 Mak K-H, Moliterno DJ, Granger CB, *et al* (GUSTO-1 Investigators). Influence of diabetes mellitus on clinical out-

- come in the thrombolytic era of acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30: 171-179
- 2 Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 1996, 7: 217-226
 - 3 Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome (editorial)[J]. *Circulation*, 1997, 95: 1
 - 4 University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes V1 Supplementary report on non-fatal events in patients treated with tolbutamide [J]. *Diabetes*, 1976, 25: 1129-1153
 - 5 Abraira C, Colwell J, Nuttall F, *et al* (Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II diabetes [VACSADM] Group). Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs diabetes feasibility trial[J]. *Arch Intern Med*, 1997, 157: 181-188
 - 6 Leibowitz G, Cerasi E. Sulphonylurea treatment on NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing? *Diabetologia*, 1996, 39: 503-514
 - 7 Pogatsa G. Potassium channels in the cardiovascular system [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 28(Suppl): S91-S98
 - 8 O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, *et al* The optimal mode of coronary revascularization for diabetics: a risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery [J]. *Eur Heart J*, 1998, 19: 1696-1703
 - 9 Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, *et al* Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33: 119-124
 - 10 Tumer R, Cull C, Holman R (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group). United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9 year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 1996, 124: 136-145
 - 11 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[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329: 977-986
 - 12 Malmberg K (DIGAMI [Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction] Study Group). Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus[J]. *BMJ*, 1997, 314: 1512-1515
 - 13 Wallace MB, Mills BD, Browning CL, *et al* Effects of cross-training on markers of insulin resistance/hyperinsulinemia [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1997, 29: 1170-1175
 - 14 Knopp RH, Walden CE, Retzlaff BM, *et al* Long-term cholesterol-lowering effects of fat-restricted diets in hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic men: the Dietary Alternative Study[J]. *JAMA*, 1997, 278: 1509-1515
 - 15 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, *et al* Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1491-1499
 - 16 Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, *et al* Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338: 867-872
 - 17 Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, *et al* (Scandinavian Simvastatin Survival Study 4S) Group). Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20: 614-620
 - 18 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, *et al* (Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1001-1009
 - 19 Best JD, Nicholson GC, O'Neal DN, *et al* Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non-insulin dependent diabetes[J]. *Diabetes Nutr Metab*, 1996, 9: 74-80
 - 20 Tenkanen L, Manttari M, Manninen V, *et al* Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil: experience from the Helsinki Heart Study [J]. *Circulation*, 1995, 92: 1779-1785
 - 21 Glugliano D, Acampora R, Marfella R, *et al* Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: a randomized, controlled trial [J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126: 955-959
 - 22 Kendall MJ, Lynch KP, Hammarson A, *et al* Beta-blockers and sudden cardiac death [J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123: 358-367
 - 23 Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, *et al* Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) [J]. *Lancet*, 1996, 347: 781-786
 - 24 American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1772-1773
 - 25 O'Keefe JH Jr, Kim SC, Hall RR, *et al* Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29: 1-5
 - 26 Stone GW, Grines CL, Browne KF, *et al* Does primary angioplasty improve the prognosis of patients with diabetes and acute myocardial infarction? (abstract) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25(Special issue): 401A.