



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË**  
**FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKSORE TEKNIKE**  
**DEPARTAMENTI I LËNDËVE KLINIKE, INFERMIERISTIKËS SË**  
**PËRGJITHSHME, INFERMIERISTIKËS NË SËMUNDJE Ë BRËNDSHME DHE**  
**PEDIATRI**

## **DISERTACION**

I PARAQITUR NGA:  
**KANDIDATI ANIDA TULO**

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE  
**“DOKTOR”**

Specialiteti : **Mjek internist**

**Tema: DIABETI DHE SËMUNDJA KARDIO-VASKULARE**

Udhëheqës Shkencor : **Prof.Asc. Sokol Myftiu**

Tiranë 2020



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË**  
**FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKSORE TEKNIKE**  
**DEPARTAMENTI I LËNDËVE KLINIKE, INFERMIERISTIKËS SË**  
**PËRGJITHSHME, INFERMIERISTIKËS NË SËMUNDJE Ë BRËNDSHME DHE**  
**PEDIATRI.**

**DISERTACION**

I PARAQITUR NGA:  
**KANDIDATI ANIDA TULO**

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE  
**“DOKTOR”**

Specialiteti : **Mjek internist**

**Tema: DIABETI DHE SËMUNDJA KARDIO-VASKULARE**

Udhëheqës Shkencor: **Prof.Asc. Sokol Myftiu**

Mbrohet më datë : / /2020

PËRPARA JURISË :

- 1.....**KRYETAR**
- 2.....**ANËTAT (OPONENT)**
- 3.....**ANËTAR (OPONENT)**
- 4.....**ANËRAR**
- 5.....**ANËTAR**

Tiranë 2020

## **Parathënie**

*Mes pacientëve me sëmundjeve kardiovaskulare, ata që vuajnë nga DM2 kanë një prevalencë dhe prognozë më të keqe përsa i përket morbiditetit dhe mortalitetit.*

*Sikurse në çdo vend të botës, në mënyrë specifike në Europë, ndryshimet në përgjigjet demografike e kulturore në shoqëri variojnë shumë përsa i përket sëmundshmërisë dhe implikimeve të saj. Kështu Lindja e Mesme, Azia Pacifike, Amerika e Veriut dhe e Jugut kanë parë një rritje të madhe të prevalencës së DM2, ndryshime këto të pasqyruara edhe në Europë në 20 vitët e fundit.*

*Diabeti prek rreth 5% të popullsisë së botës dhe numri i të sëmurëve është vazhdimisht në rritje, duke u dyfishuar çdo 10 vjet. Në botë numërohen rreth 366 milion diabetikë dhe në vitin 2030 mendohet të jenë 520 milionë diabetikë, apo 6,3 % e popullsisë së botës të jetë prekur nga diabeti. Sipas OBSH, diabeti shkakton çdo vit 5% të vdekjeve globale dhe mendohet se vdekjet nga diabeti në 10 vitet e ardhshme do të rriten me 50%. Në çdo 10 sekonda në botë shtohen dy njerëz të tjerë me diabet dhe se çdo 10 sekonda vdes një njeri nga shkaqe që lidhen me diabetin.*

*Prevalenca e diabetit në Shqipëri në popullatën adulte është 1.9%, që do të thotë se kemi afërsisht 60 mijë diabetikë të njohur, por duhet theksuar se në fakt numri duhet të jetë 2-3 herë më i lartë, pasi në disa depistime të kryera në Tiranë (2004,2006, 2008, 2009,2010) prevalenca e diabetit të padiagnostikuar ka qënë 3-4%, që do të thotë se në realitet shifra e përafërt e diabetikëve duhet të jetë 120-150 mijë. Në vendet e zhvilluara diabeti dhe numri më i madh i diabetikëve haset në moshën mbi 65 vjeç, ndërsa në vendet në zhvillim, ku bën pjesë edhe vendi ynë, diabeti dhe numri më i madh i diabetikëve haset në moshat 45-64 vjeç, por vitet e fundit diabeti tip 2 po takohet më shpesh edhe në moshat 30-40 vjeç. Rreth 80% e njerëzve me diabet jetojnë në vendet me të ardhura të ulta dhe të mesme dhe mendohet se vdekjet nga diabeti në 10 vitet e ardhshme në këto vende do të rritet me 80%. Pikërisht këtu qëndron edhe rreziku i diabetit që po prek moshat që janë aktive për punë, por këmbanat po bien sepse forma e diabetit tip 2 po takohet edhe tek fëmijët.*

*Janë parë se faktorët që ndikojnë në këto rezultate janë të pavarura apo të bashkëvarura duke e bërë të domosdoshme studimin e tyre. Duke u bazuar në numrin në rritje të të sëmurëve me DM2 në dekadat e ardhshme, si pasojë e bashkërendimit multifaktorial, si dislipidemia, pesha trupore, moshën, gjinia, rraca, herediteti, stili i jetës, niveli socio-ekonomik, etj si dhe ko-morbiditetet si : HTA, IKK, SAK, çrregullimet e ritmi ; atëherë u vlerësua si shumë e rëndësishme ndërhyrja sa më e hershme në depistim, diagnostikim dhe trajtim primar dhe sekondar, në mënyrë që të parandalohen apo vonohen komplikacionet mikro dhe makro-vaskulare tek pacientët me çrregullime të metabolizmit të glukozës dhe ata diabetikë tip2. Gjithashtu, duke ditur se diabeti është një sëmundje me*

*zhvillim të ngadaltë dhe shpesh të heshtur, është thelbësore sensibilizimi dhe informimi i komunitet për njohjen e diabetit.*

### **Falenderime**

Dëshiroj të bëj disa falenderime për kolegë e familjarë që më kanë ndihmuar dhe mbështetur, pa ndihmën e të cilëve realizimi i këtij studimi shkencor do të ishte i pamundur.

Në radhë të parë dua të falenderoj udhëheqësin tim shkencor, As. Prof. Sokol Myftiu që me ekspertizën e tij më ka mbështetur në çdo etapë të këtij studimi duke më orientuar e udhëzuar profesionalisht.

Gjithashtu, dëshiroj të falenderoj kolegët e shërbimit të Kardiologjisë kati II dhe Mjeksisë Interne për mbështetjen gjatë fazave të ndryshme të punës, në veçanti dr. Xhina Belshi, dr. Arjola Bani, Prof. Margarita Resuli, Prof. Petrit Bare, për ndihmën e madhe që më kanë dhënë.

Së fundi, dua të falenderoj familjen time, bashkëshortin dhe fëmijët Tomas e Joan që përpos angazhimit me ta, më kanë inkurajuar dhe ndihmuar të realizoj këtë studim. Falenderoj prindërit e mi që gjithmonë i kam patur përkrah në realizimin e projekteve të mia profesionale dhe jo vetëm.

Ju jam mirënjohëse të gjithëve !

## **Abstrakt**

**Qëllimi:** Ky studim ka për qëllim të vlersojë riskun KV, kryesisht SAK dhe faktorët e riskut në pacientët me DM2, në mënyrë që të mund të ndërhyhet për t'i modifikuar këto faktorë si dhe të bëhet mjekimi i përshtatshëm i patologjive përkatëse duke vonuar komplikacionet markovaskulare të DM2.

**Materiali dhe metodat:** Ky ishte një studim i tipit rast-seri, i realizuar me 227 pacientë me DM2 dhe SKV, nga të cilët 172 diabatikë me SAK dhe 55 pacientë vetëm me patologji kardiake, kryesisht SAK si grup kontrolli, të hospitalizuar në Klinikën II të Kardiologjisë dhe Reanimacionit kardiologjik, në "QSU" Tiranë. Të gjithë pacientët i'u nënshtruan një ekzaminimi të detajuar klinik, si dhe ekzaminimeve të tjera si EKG, prova ushtrimore, ekokardiografia, koronarografia. Krahas tyre u kryen edhe bilancet biokimike, profili lipidik (niveli i kolesterolit total, i triglicerideve, i LDL, HDL), profili glicemik (glicemia esëll, glicemia 2 orë pas ngrënies, HbA1C). U matën enzimata kardiake si CK, CKMB dhe Troponina I, si dhe uremia e creatinemia. Të gjithë pacientëve i'u administrua edhe një pyetësor i strukturuar për vlerësimin e karakteristikave socio-demografike, ku u përfshinë mosha, gjinia, raca, niveli i arsimimit, punësimi si dhe faktorëve të lidhur me stilin/mënyrën e jetesës. Pacientëve i'u matën treguesit antropometrikë si pesha, gjatësia, që u përdorën për përcaktimin e BMI, si dhe u mat perimetri i vitheve dhe i abdomenit. Për përpunimin dhe paraqitjen e rezultateve u përdorën programet Excel dhe SPSS, versioni 19.0. Në të gjitha rastet, vlerat e  $P \leq 0.05$  u konsideruan si sinjifikante nga pikëpamja statistikore.

**Rezultatet:** Nga studimi rezultoi se: DM2 është prediktor i rëndësishëm i SKV, dhe graviteti i SAK është i lidhur ngushtë me kontrollin glicemik. Dislipemia si faktor i rëndësishëm i aterogjenezës në DM2, duhet trajtuar herët në ecurinë e diabetit për të shmangur apo vonuar komplikacionet kardiovaskulare. DM2 dhe HTA kanë një korelacion sinjifikant midis tyre. IKK dhe DM2 ndikojnë reciprokisht në incidencën e njëra-tjetrës, dhe disfunksioni diastolik është një e dhënë e rëndësishme në zhvillimin e kardiomiopatisë diabetike. Ka të dhëna se në SAK dhe DM2 ka diferenca gjinore statistikisht të rëndësishme, ku u pa se meshkujt diabetikë kanë risk më të lartë për SAK dhe IKK në krahasim me femrat diabetike. Faktorët e modifikueshëm të riskut KV si obeziteti, duhanpirja, aktiviteti fizik tek DM2 luajnë rol të rëndësishëm në SKV. Obeziteti dhe perimetri abdominal dhe ai i vitheve lidhen në mënyrë sinjifikante me risk të rritur kardiovaskular tek pacientët me DM2, ndërsa aktiviteti fizik lidhet në mënyrë të zhdrejtë. Duhanpirja rezultoi faktor i rëndësishëm risku KV tek pacientët diabetikë. Mosha rezulton të ketë sinjifikancë përse i përket lidhjes së SKV me DM2. Përse i përket faktorëve socio-demografikë, rezultatet treguan s grupi më vulnerabël ishte ai i pensionistëve, pasuar nga ai i të papunëve si dhe ata me nivel nivel të ulët ekonomik krahasuar me grupet e tjera, kurse grupmosha më e prekur ishte ajo mbi 80 vjeç.

**Përfundimi dhe konkluzionet:** Nga rezultatet e përfuara u konkludua se DM2 është faktor i rëndësishëm risku për evente kardio-vaskulare, kryesisht SAK. Faktorët e riskut si obeziteti, dislipidemia, HTA, dieta, aktiviteti fizik, janë të përbashkët si për DM2 ashtu edhe për SKV dhe ndërhyrja e hershme në parandalim apo trajtim do të sillte përfitime të mëdha shëndetësore për pacientët.

*Fjalë kyçe:* DM2, SAK, IKK, HTA

## **Abstract**

**Aim:** The aim of this study is to evaluate cardiovascular risk, in particular coronary artery disease, among patients with diabetes mellitus type 2 in order to intervene in early stages of the diseases. Modifying risk factors and intervening with primary and secondary treatment measures will reduce and delay cardio-vascular complications in DM2.

**Method:** This is a series-case study, with 227 participants hospitalised in Cardiology Clinic II & ICU cardiology, with DM2 and cardiac diseases, in tertiary Hospital Centre «Mother Theresa», Tirana. All patients were diagnosed with DM2 and CVD (cardiovascular disease), mainly CAD (coronary artery disease). All patients underwent clinical and bio clinical examinations, such as ECG, cardiac sonography, stress test, coronarography; lipidic profile, glycaemic profile, creatinine, cardiac enzymes (troponin I, Ck, CKMB) etc. Anthropometric measurements were done for all patients. As well, all patients were asked about their sociodemographic status. Excel and SPSS version 19.0 were used to calculate the results and P values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** The results of our study show that : DM2 is an important predictor of CVD, severity of which were closely related with glycaemic control ; dyslipidaemia is a strong factor of atherogenesis in DM2, and it is warranted early treatment of it for primary and secondary prevention in order to prevent or delay cardiovascular complications ; there is a strong relationship among DM2 and HTA, as shown in our findings ; heart failure and DM2 have an independent incidence and prevalence in each-other morbidities and diastolic dysfunction is an important finding in diabetic cardiomyopathy ; it was found significant gender differences among patients with DM2, CAD and IKK where males predominate versus females, and modified risk factors such as obesity, smoke , physical activity play an important role in managing those patients ; as well sociodemographic factors show important differences among the compared subgroups. diabetic patients aged over 80 years old are the highest risk group for CVD, and those with low economic income, are the largest number suffering CVD among patients with DM2.

**Conclusions:** Based on our results, we conclude that diabetes is a major risk factor for cardiovascular events, particularly CAD. Risk factors such as obesity, dyslipidaemia, HTA, diet, physical inactivity, are common in DM2 and SKV, and early intervention in prevention and treatment will have a beneficial impact in patients' well-being.

**Key words:** DM2, CVD, CAD, HTA

## **Pasyra e Lëndës**

<i>Parathënie</i> .....	iii
Falenderime.....	iv
Abstrakt.....	v
Abstract.....	vi
Pasyra e Lëndës.....	vii
Shkurtime dhe akronime.....	x
Konsiderata të përgjithshme.....	xiii
I. Hyrje.....	1
1. Çrregullimet e metabolizmit të glukozës dhe sëmundja kardiovaskulare.....	1
1.1 Përkufizimi, klasifikimi dhe diagnoza.....	1
1.2 Çrregullime të metabolizmit të glukozës :.....	1
1.3 Kriteret klinike aktuale të përcaktuara nga OBSH dhe ADA. <sup>3,8</sup> .....	2
1.4 Epidemiologjia.....	3
1.5 Depistimi (Screening) për çrregullimin e metabolizmit të glukozës.....	3
1.6 Vlerësimi i riskut bazuar në biomarkues dhe imazheri.....	4
1.7 Diagnostikimi dhe vlerësimi i SKV tek DM2.....	5
2. Bazat molekulare të sëmundjes kardiovaskulare në DM2.....	6
2.1 Disglicemia continuum dhe SAK.....	6
2.2 Fiziopatologjia e Rezistencës insulinike (IR) në DM2.....	6
2.3 Disfunksioni endotelial, stresi oksidativ dhe inflamacioni vaskular.....	9
2.4 Disfunksioni i makrofagëve.....	11
2.5 Qelizat progenitore endoteliale dhe rregullimi vaskular.....	12
2.6 Dislipidemia aterogjenike.....	12
3. Faktorët e riskut KV ne DM2.....	13
3.1 Dislipidemia në DM2.....	13
3.1.1 Fispatologjia e dislipidemisë.....	13
3.2. Obeziteti.....	14

3.3. Sindroma metabolike (SM) .....	15
3.4. Aktiviteti fizik.....	16
3.5. Duhanpirja .....	16
3.6 Rraca .....	17
3.7 Niveli socio-ekonomik .....	17
4. Diabeti Mellitus tip 2 dhe SAK.....	18
5. HTA dhe DM2 .....	20
6. Insuficienca Kardiake Kongjестive (IKK) dhe DM2.....	22
6.1 Prevalenca dhe incidenca e IKK në DM2. ....	22
6.2 Prevalenca dhe incidenca e DM2 në IKK. ....	23
6.3 Kardiomiopatia diabetike (KD). ....	23
6.4 DM2 dhe IKK - mortaliteti dhe morbiditeti. ....	25
7. Aritmitë ; fibrilacioni atrial (FA) dhe vdekja e papritur në DM2 .....	25
7.1 DM2 dhe FA. ....	25
7.2. Vdekja kardiake e papritur dhe DM2. ....	26
8. Menaxhimi i sëmundjeve kardiovaskulare tek pacientët me DM2. ....	26
8.1 Trajtimi medikamentoz i DM2 dhe SKV. ....	26
8.1.1 Kontrolli i glukozës. ....	26
8.1.2 Agjentët që ulin glukozën .....	27
8.2 Menaxhimi i dislipidemisë tek DM2.....	28
8.3 Menaxhimi i uljes e presionit te gjakut tek DM2. ....	29
8.4 Menaxhimi i SAK në DM2. ....	30
8.4.1 Kontrolli glicemik.....	30
8.4.2 Revaskularizimi .....	30
8.4.3 Menaxhimi i pacientëve me DM2 dhe SAK të qëndrueshme dhe të paqëndrueshme.....	31
8.5 Menaxhimi i IKK në DM2 .....	34
8.6 Menaxhimi i aritmive në pacientët me DM2.....	34
9. Parandalimi i sëmundjes kardiovaskulare në pacientët diabetike .....	34
9.1. Stili i jetesës.....	34
KAPITULLI II .....	36
2.1 Qëllimi i studimit .....	36



2.2 OBJEKTIVAT E STUDIMIT .....	36
METODOLOGJIA.....	38
KAPITULLI III.....	42
REZULTATET .....	42
Shpërndarja e karakteristikave demografike, të stilit të jetesës dhe atyre klinike të pjesëmarrësve ne studim.....	42
KAPITULLI IV.....	79
4.DISKUTIMI.....	79
5.KONKLUZIONE .....	96
Referencat .....	99

## **Shkurtime dhe akronime**

DM	Diabet Mellitus
DM2	Diabet Mellitus Tip 2
DM1	Diabet Mellitus Tip 1
SKV	Sëmundjet kardio vaskulare
SAK	Sëmundje të arterieve koronare
KD	Kardiomiopatia diabetike
LCMA	Arteria koronare kryesore e majtë
LAD	Arteria descendente anteriore e majtë
LCX	Arteria cirkumflekse e majtë
RCA	Arteria koronare e djathtë
FA	Fibrilacioni Atrial
IM	Infarkt Miokardi
IAM	Infarkt Akut i Miokardit
APP	Angina Pektoris e Paqendrueshme
EKG	Elektrokardiograma
BMI	Indeksi i masës trupore
SM	Sindroma Metabolike
PCI	Intervent koronar perkutan
CABG	By-pass koronar
PAD	Sëmundja e arterieve periferike
IGT	Çrregullim i tolerancës së glukozës
IGF	Çrregullimi i glukozës esëll
FPG	Glicemia esëll
HbA1C	Hemoglobina e glikozuar
OGTT	Testi i tolerancës orale të glukozës

IR	Rezistenca insulinike
HDL	Lipoproteina me densitet te lartë
LDL	Lipoproteina me densitet te ulët
Total-K	Kolesteroli total
TG	Trigliceride
VLDL	Lipoproteina me densitet shumë te ulët
CK	Kreatinë kinaza
CK-MB	Kretinë kinazë e muskulit kardiak
TpI	Troponin I
ROS	Llojet e oksigjenit reaktiv
FFAs	Acide yndyrore të lira
IRS1	Receptorët insulinikë substata 1
GLUT-2	Transportuesit e glukozës 2
GLUT-4	Transportuesit e glukozës 4
PAI-1	Inhibitori i aktivizimit te plazminogjenit-1
tPA	Aktivizuesi i plazminogjenit indor
EPGs	Qelizat progenitore endoteliale
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinaza
PKC	Proteinë kinaza C
Abca1	Transportuesi qelizor i kolesterolit
TNFa	Faktori alpha i nekrozës tumorale
AGE	Produktet përfundimtare glikolike të avancuara
RAGE	Receptorët e produkteve përfundimtare glikolike të avancuara
NF- $\kappa$ B	Faktori nuklear kapa beta
EGR-1	Përgjigjja e hershme e rritjes-1
IL-6	Interleukina-6
PPAR $\gamma$	Receptori i aktivizimit proliferativ peroxisome gamma
HSP	Hexosaminë

NO	Oksidi Nitrik
eNOS	Oksid nitrik sintaza endoteliale
iNOS	Oksid nitrik sintetaza e induktuar
JNK	Jun anino-terminal kinaza
IPF-1/PDX-1	Faktori promotor insulikik-1
ApoB	Apoproteina B
MODY	Diabeti i të rinjve në fillim të pjekurisë
ADRA2A	Receptorët humanë alpha adrenergjike
COX-1	Ciklo-oksigenaza-1
COX-2	Ciklo-oksigenaza-2
TIA	Atakt ishëmik tranzitor
ISHP	Instituti i Shëndetit Publik
STEMI	Infarkt miokardi me ngritje të segmentit ST
NSTEMI	Infarkt miokardi pa ngritje të segmentit ST
OBSH	Organizata Botërore e Shëndetësisë
ADA	Shoqata Amerikane e Diabetit
ESC	Shoqata Europiane e Kardiologjisë
IET	Indeksi izovolumik i ejectionit total
DCCT/EDIC	
ADVANCE	
FINDRISC	
HOPE	
JES	

## **Konsiderata të përgjithshme**

Sëmundja kardiovaskulare përfshin :

- 1.Sëmundjen e arterieve koronare klinikisht e manifestuar si IM, angina pectoris, insuficiencë kardiake dhe vdekje kardiake.
- 2.Sëmundja cerebrovaskulare klinikisht e manifestuar si Insult dhe TIA.
- 3.Sëmundja e arterieve periferike e manifestuar si klaudikacio intermitens.
- 4.Ateroskleroza e aortës dhe aneurizma e aortës torakale dhe abdominale.

Në studimin tonë do përqëndrohemi tek diabeti mellitus tip 2 (DM2) dhe sëmundja kardiovaskulare kryesisht SAK.

Prevalenca e rritur e Diabetit Melitus (DM) në të gjithë botën ka çuar në një situatë ku rreth 360 milion njerëz në 2011 kanë DM, nga të cilët më shumë se 95% kanë DM2. Ky numër është vlerësuar të rritet në 552 milion në 2030 dhe mendohet se gjysma e tyre nuk do ta dinë që kanë DM. Gjthashtu është vlerësuar që 300 milion individë të tjerë kanë veçori që indikojnë risk të rritur për të zhvilluar DM2 ku përfshihen; hiperglicemia esëll, toleranca e dëmtuar e glukozës (IGT), DM gestacional dhe rezistenca insulinike euglicemike(IR).<sup>1</sup> Pjesa më e madhe e rasteve të reja me DM2 vjen si pasojë e stilit të jetesës perëndimore, dietave me përmbajtje të lartë yndyre dhe reduktimit të aktivitetit fizik duke çuar kështu në rritje të nivelit të obezitetit, IR, hiperinsulineminë kompensatore dhe në fund në shkatërrim të qelizave beta dhe DM2. Duke parë numrin e madh të risqeve vaskulare të lidhura me rezistencën insulinike, është menduar që risku kardiovaskular zhvillohet më përpara shfaqjes së DM2. Ndërsa lidhja e fortë midis hiperglicemisë dhe sëmundjes mikrovaskulare (retinopatia, neuropatia, nefropatia) tregon që risku nuk është i dukshëm deri në shfaqjen e hiperglicemisë. Këto koncepte theksojnë natyrën progresive të DM2 dhe të riskut kardiovaskular në fazë të ndryshme të sëmundshmërisë në një individ me DM2. Moshë e avancuar, komorbiditeti dhe problemet e lidhura me grupe të caktuara tregojnë nevojën për menazhim të riskut në mënyrë të individualizuar. DM2 dhe SKV zhvillohen në bashkëpunim me çrregullimet metabolike duke pasqyruar dhe shkaktuar ndryshime në vaskulaturë. Më shumë se gjysma e mortalitetit dhe shumica e morbiditetit tek njerëzit me diabet është e lidhur me sëmundjen kardiovaskulare. Sipas ISHP<sup>2,32</sup>, prevalenca e diabetit në Shqipëri në popullatën adulte është 1.9%, që do të thotë se kemi afërsisht 60 mijë diabetikë të njohur, por duhet theksuar se në fakt numri duhet të jetë 2-3 herë më i lartë, pasi në disa depistime të kryera në Tiranë (2004,2006, 2008, 2009,2010) prevalenca e diabetit të padiagnostikuar ka qënë 3-4%, që do të thotë se në realitet shifra e përafërt e diabetikëve duhet të jetë 120-150 mijë. Në vëndet e zhvilluara diabeti dhe numri më i madh i diabetikëve haset në moshë mbi 65 vjeç, ndërsa në vëndet në zhvillim, ku bën pjesë edhe vëndi ynë, diabeti dhe numri më i madh i diabetikëve haset në moshat 45-64 vjeç, por vitet e fundit diabeti tip 2 po takohet më shpesh edhe në moshat 30-40 vjeç. 80% e njerëzve me diabet jetojnë në vëndet me të ardhura të pakta dhe të mesme dhe mendohet se vdekjet nga diabeti në 10

vitet e ardhshme në këto vende do të rritet me 80%. Pikërisht këtu qëndron edhe rreziku i diabetit që po prek moshat që janë aktive për punë, por këmbanat po bien sepse forma e diabetit 2 po takohet edhe tek fëmijët.

## I. Hyrje

### 1. Çrregullimet e metabolizmit të glukozës dhe sëmundja kardiovaskulare.

#### 1.1 Përkufizimi, klasifikimi dhe diagnoza

DM është një gjëndje e përkufizuar si rritje e nivelit të glukozës në gjak. Klasifikimi i DM është bazuar në rekomandimet e Organizatës Botërore të Shëndetit (OBSH) dhe Shoqatës Amerikane të Diabetit (ADA).<sup>2-6</sup> Si test diagnostik për DM është rekomanduar matja e HbA1C, por ka rezerva përsa i përket sensitivitetit të saj në parashikimin e DM, pasi dhe vlera <6.5 % të HbA1C nuk e përjashtojnë DM i cili mund të detektohet me matjet e glukozës plazmatike.<sup>7-10</sup>

DM klasifikohet në DM1, DM2, Diabeti Gestacional dhe tipa të tjerë specifike të diabetit.<sup>2</sup>

DM1 karakterizohet nga defiqiti i insulinës si pasojë e shkatërrimit të qelizave beta të pankreasit duke çuar në defiqit absolut të insulinës.

DM2 karakterizohet si kombinim i IR dhe insufiqensës së qelizave beta të pankreasit në bashkëpunim me obezitetin (kryesisht abdominal) dhe jetën sedentare të cilët janë faktorë madhore risku për DM2.

IR dhe dëmtimi i fazës së parë të sekretimit të insulinës të cilat shkaktojnë hipergliceminë postprandiale, karakterizojnë fazën e hershme të DM2. Kjo ndiqet nga një fazë e dytë përkeqësimi në përgjigjen insulinike duke çuar në hiperglicemi persistente në gjëndjen esëll.<sup>11,12</sup> DM2 zakonisht zhvillohet pas moshës së mesme dhe përfshin gati 90% të adultëve me DM. Megjithatë rritja e obezitetit në moshë të reja ka çuar në një risi duke çuar në ulje të moshës së vendosjes së diagnozës së DM2.

Diabeti Gestacional –zhvillohet gjatë shtatzanisë. Pas lindjes shumica kthehen në gjëndje euglicemike, por janë në risk më të rritur për të zhvilluar DM2 në të ardhmen.

Tipe të tjera specifike të DM përfshijnë ; mutacion i vetëm gjenetik që çon në forma të rralla të diabetit si DM i të rinjve me zhvillim në moshë madhore ; DM sekondar si pasojë e sëmundjeve apo gjëndjeve patologjike si (pankreatit, trauma apo kirurgji e pankreasit) dhe DM i induktuar nga medikamente apo kimikate.<sup>13</sup>

#### 1.2 Çrregullime të metabolizmit të glukozës :

Çrregullimi i glukozës esëll (IFG) dhe çrregullim i tolerancës së glukozës (IGT) shpesh të referuara si “pre-diabet” reflektojnë historinë natyrale të progresionit nga gjëndja normoglicemike në DM2. Është normale që këta individë të oshilojnë shpesh në gjëndje të ndryshme disglicemie. IGT mund të diagnostikohet vetëm nëpërmjet testit të tolerancës orale të glukozës (OGTT) : glukozë plazmatike dy orë pas ngarkesës në vlerat  $\geq 140$  mg/dl dhe  $\leq 200$ mg/l ( $\geq 7.8$ mmol/l dhe  $\leq 11.1$ mmol/l).<sup>8</sup>

### 1.3 Kriteret klinike aktuale të përcaktuara nga OBSH dhe ADA.<sup>3,8</sup>

Kriteret e OBSH bazohen ne glukozën plazmatike esëll dhe dy orë pas ushqimit. Ata rekomandojnë përdorimin e OGTT në mungesë të një hiperglicemie evidente.<sup>3</sup> Kriteret e ADA inkurajojnë përdorimin e HbA1C, glicemi esëll dhe OGTT në rastet e nevojshme.<sup>8</sup> Një glicemi esëll normale reflekton aftesinë për të mbajtur në mënyrë adekuate sekretimin e insulinës bazale në kombinim me ndjeshmërinë e insulinës hepatike të mjaftueshme për të kontrolluar hedhjet hepatike të glukozës. Një nivel gukoze pas ngarkese brënda normave kërkon një përgjigje të përshtatshme të sekretimit të insulinës dhe ndjeshmëri të përshtatshme të insulinës në indet periferike.<sup>13</sup>

Tabela 1. Klasifikimi dhe diagnostikimi i DM duke u bazuar tek të dhënat e OBSH dhe ADA<sup>13</sup>

Diagnoza/matjet	OBSH 2006 <sup>3</sup> /2011 <sup>7</sup>	ADA 2003 dhe 2012 <sup>5,6</sup>
Diabet		
HbA1C	Mund të përdoret Nëse $\geq 6.5\%$ (48mmol/l)	E rekomanduar $\geq 6.5\%$ (48 mmol/l)
FPG	Rekomandohet $\geq 126\text{mg/dl}$ (7.0mmol/l)	$\geq 126\text{mg/dl}$ (7.0mmol/l)
2 orë pas ushqimit	Ose $\geq 200\text{mg/dl}$ (11.1 mmol/l)	Ose $\geq 200\text{mg/dl}$ (11.1 mmol/l)
IGT		
FPG	$< 126\text{mg/dl}$ (7mmol/l)	$< 126\text{mg/dl}$ (7.0mmol/l)
2 orë pas ushqimit	$\geq 140 - < 200\text{mg/dl}$ (7.8-11.1mmol/l)	Nuk kërkohet nëse rezulton: 140-198mg/dl (7.8-11.0mmol/l)
IFG		
FPG	110-125mg/dl (6.1-6.9mmol/l)	100-125mg/dl (5.6-6.9mmol/l)
2 orë pas ushqimit	Nëse matet $< 140\text{mg/dl}$ (7.8mmol/l)	---



## 1.4 Epidemiologjia

Vlerësimi global i Federatës Interntionale të Diabetit për 2011 ka sugjeruar se 52 milion evropianë të moshës 20-79 vjeç kanë DM dhe ky numër do të rritet në mbi 64 milion në 2030. Në 2011 rreth 63 milion evropianë kishin IGT. Një total prej prej 281 milion burra dhe 317 milion gra mbarë botën kanë vdekur me DM në 2011, shumica si pasojë e SKV. Shpenzimet shëndetësore për DM në 2011 u vlerësuan 75 bilion euro dhe është projektuar të rritet në 90 bilion në 2030.<sup>1</sup> Një problem madhor kur diagnostikojmë DM2 është mungesa e markuesve biologjikë unike përveç glukozës plazmatike post prandiale që do të ndante IFG, IGT apo DM2 nga metabolizmi normal i glukozës. DM2 zhvillohet gjatë një periudhe të gjatë të IR euglicemike e cila progreson nga insuficienca e qelizave beta në DM të fshehur me një risk të rritur të komplikacioneve kardiovaskulare. Përkufizimi aktual i DM është bazuar në nivelin e glukozës në të cilën shfaqet retinopatia por komplikimet makrovaskulare si ato koronare, cerebrovaskulare dhe sëmundja e arterieve periferike (PAD) shfaqen më herët kështuqë në momentin që diagnostikohet DM me kriteret glicemike aktuale, këto komplikacione janë shpesh prezente. Studimet që kanë krahasuar të tre parametrat glicemike –FPG, glicemi 2 orë pas ngrënies dhe HbA1C -në të njejtën kohë për mortalitetin dhe riskun kardiovaskular tregoi që lidhja është më e fortë për gliceminë 2 orë pas ngrënies dhe risku i lidhur me FGP dhe HbA1C nuk është më sinjifikant pas kontrollit për efektin e glicemisë 2 orë pas ngrënies.<sup>14,15</sup> Është për tu theksuar se gratë e diagnostikuara me DM2 kanë një risk relativ më të lartë për motralitet në sëmundja kardiovaskulare në krahasim me homologët meshkuj.<sup>16,17-19</sup>

Në studime të bëra me të sëmurë me SAK dhe DM2 është vënë re se diferenca gjinore sinjifikative që vihet tek SAK nuk është me sinjifikative të të sëmurët me SAK dhe DM2,<sup>20</sup> dhe arsyeja për këtë është akoma e paqartë. Nga studimet e bëra, duket se krahasuar me burrat, gratë marrin më shumë peshë dhe si rezultat i nënshtrohen ndryshimeve më të mëdha në përcaktimin e faktorëve të riskut për të zhvilluar DM2.<sup>21</sup> Prevalenca e DM2 tek evropianet rritet me moshën në të dyja gjinitë. Kështu më pak se 10% e njerëzve nën 60 vjeç, 10-20% midis 60-69 vjeç dhe 15-20% e njerëzve mbi 70 vjeç kanë DM të njohur më parë; i njëjti proporcion u pa të kishte DM2 asimptomatik të detektuar nga ekzaminimet.<sup>16</sup> Kjo tregon se risku për të zhvilluar DM2 gjatë jetës në popullsinë evropiane është rreth 30-40%. Në mënyrë të ngjashme, prevalenca për IGT rritet në mënyrë lineare nga 15% në moshën e mesme në 35-40% në popullsinë e moshuar. Edhe HbA1C rritet me moshën në të dyja gjinitë.<sup>22</sup>

## 1.5 Depistimi (Screening) për çrregullimin e metabolizmit të glukozës.

DM2 nuk shkakton simptoma specifike për shumë vite, gjë e cila shpjegon se pse gati gjysma e rasteve me DM2 mbeten të padiagnostikuara.<sup>24</sup> Nuk rekomandohet testimi i glukozës në gjak në popullsi për të përcaktuar riskun kardiovaskular pasi mungojnë evidencat pohuese që prognoza e SKV e lidhur me DM2 mund të përmirësohet nga detektimi i hershëm dhe mjekimi.<sup>23,24</sup> Depistimi për hipergliceminë dhe riskun

kardiovaskular duhet të bëhet vetëm në personat me risk të rritur. Gjithashtu ka një interes të rritur për të identifikuar popullatën me IGT pasi dihet që shumica e tyre do progredojnë në DM2 dhe ky progresion mund të vonohet me modifikimet e stilit të jetesës.<sup>26,27</sup>

Janë propozuar disa lloje formash për pikëzimin e riskut së DM, më i përdoruri aktualisht në vendet e Europës është FINDRISC i cili vlerëson riskun 10-vjeçar të DM2 tek adultët.<sup>30</sup> Është e nevojshme ndarja e individëve në 3 grupe (i) popullsia e përgjithshme, (ii) personat me anormalitete të supozuara (obezitet, hipertoniçet ose ata me histori familjare për diabet), (iii) pacientët me sëmundje kardiovaskulare prevalente. Tek dy kategoritë e para strategjia më e përshtatshme për screening është tek pikëzimi i riskut të DM dhe investigimi i personave me vlera të larta me një OGTT ose një kombinim i HbA1C dhe FPG.<sup>32</sup> Qëllimi i vlerësimit të riskut është që të kategorizohet popullsia në risk SKV të ulët, të moderuar, të lartë dhe shumë të lartë, që të intensifikohet përqasja preventive tek individët e riskuar. Përsa i përket preventimit KV udhërrëfyesit e JES 2012 rekomandojnë që pacientët me DM2 dhe të paktën një faktor risku kardio-vaskular apo me dëmtim të një organi target, duhet të konsiderohen me risk shumë të lartë<sup>33</sup> kurse të gjithë pacientët e tjerë me DM2 duhet të konsiderohen me risk të lartë. Zhvillimi i risk scoreve të gjeneralizuara është shumë i vështirë për tu aplikuar për shkak të interferencave të lidhura me etninë, diferencat kulturore, markuesve inflamatorë dhe metabolike dhe më e rëndësishmja është se scoret për insultin dhe SAK janë të ndryshme. ADVANCE është një model bashkëkohor për preventimin e riskut kardiovaskular.<sup>34</sup> Ky model inkorporon moshën në momentin e diagnozës, kohëzgjatjen e njohur të diabetit, gjininë, presionin e pulsit, hipertensionin e trajtuar, fibrilacionin atrial, retinopatinë, HbA1C, raportin urinar albumin/kreatininë dhe jo-HDL-kolesterolin.

## **1.6. Vlerësimi i riskut bazuar në biomarkues dhe imazheri**

Studimi ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities), në mënyrë prospektive ka vlerësuar nëse shtimi i PCR apo i 18 faktorëve të rinj të riskut në mënyrë individuale mbi një model bazë risku, do mund të përmirësonte preventimin e SAK incidentale në moshat e mesme për meshkuj dhe për femra. Asnjë nga këto markues të rinj nuk iu shtua vlerësimit të riskut.<sup>25</sup>

Një studim danez me 972 pacientë diabetike vlerësoi UKPDS risk score-in në baseline dhe akumulimin e produkteve përfundimtare të glikuara të avancuara (AGES) në lëkurë<sup>28</sup> nëpërmjet auto-fluorescencës. Shtimi i AGES të lëkurës në modelin e riskut UKPDS rezultoi në riklasifikim të 27 % të pacientëve nga grupi me risk të ulët në grupin me risk të lartë. Kjo teknikë mund të bëhet mjet i nevojshëm në stratifikimin e riskut në DM.

Në pacientët me DM2 albuminuria është faktor risku për evente të mëtejshme KV, për IKK dhe sëmundshmëri nga të gjitha shkaqet edhe pas rregullimit të faktorëve të tjerë të riskut.<sup>29</sup> NT-proBNP qarkuluese e rritur është gjithashtu një prediktor i fuqishëm për

mortalitetin nga të gjitha shkaqet dhe mortalitetin KV, në mënyrë të pavarur nga albuminuria dhe faktorët e tjerë konvencionale.<sup>31</sup>

Ateroskleroza subklinike, e matur me imazherinë kalcike të arterieve koronare (CAC), është parë të jetë superiore për faktorët e riskut prezentë për të parashikuar isheminë miokardiale të heshtur. Të dhënat e CAC dhe të shintigrafisë perfuzionale ishin sinergjike për parashikimin e ngjarjeve kardiovaskulare afat-shkurtra.<sup>36</sup>

ABI (ankle –brachial index), trashësia e intimës –media e karotides dhe deteksioni i pllakave karotide, <sup>117</sup>ngurtësia arteriale nëpërmjet velocitetit puls-vale (pulse wave velocity), dhe neuropatia autonome kardiake (CAN) nëpërmjet testeve reflekse standarte, mund të konsiderohen si markues kardiovaskularë të vlefshëm duke i shtuar vlera prediktive vleresimit të riskut të zakonshëm.<sup>13</sup>

### 1.7 Diagnostikimi dhe vlerësimi i SKV tek DM2

Në figurën 1 paraqitet një algoritëm që ndihmon në diagnostikimin dhe referimin e pacientëve sipas patologjisë, tek diabetikët dhe të sëmurët kardiake. Sikurse shihet, kërkohet një përpjekje nga disa profesionistë të mjeksisë, si dhe ekzaminime specifike. Kështu për riskun KV kërkohen ekzaminime si EKG për të parë ndryshime specifike ishemike apo crregullime ritmi, ekokardiografi, provë ushtrimore (stres test), Holter për monitorim të ritmit apo tensionit arterial. Kurse për diagnozë të hershme të DM2 monitorohet profili glicemik, profili lipidik si dhe shihet për ndryshime mikroangiopatike ( sy, veshka) për të diagnostikuar sa më herët DM apo çrregullimet e metabolizmit te glukozës.

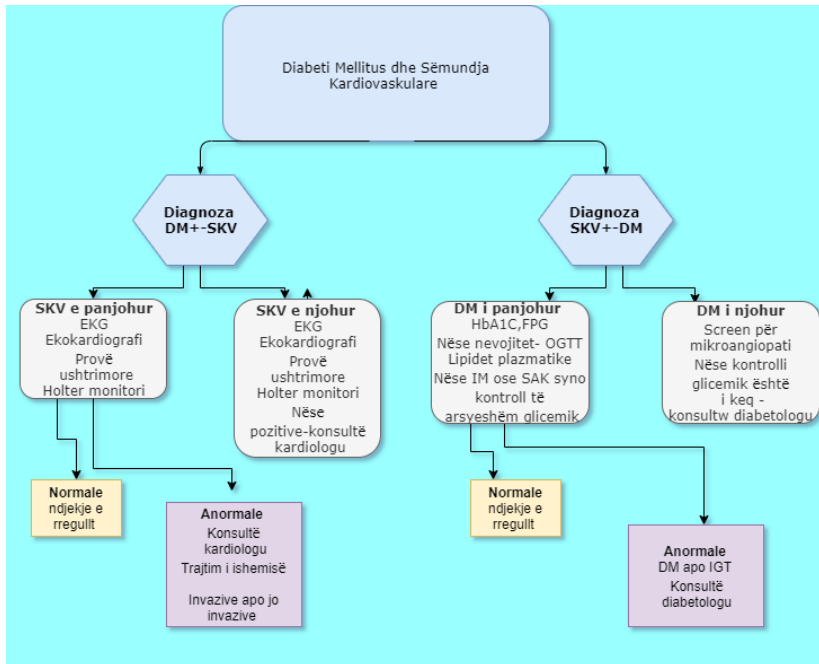


Figura 1. Algoritëm mbi diagnozën dhe menaxhimin e SKV në DM2

Burimi i informacionit : marrë nga udhërrëfyesit e diabetit, prediabetit dhe sëmundjes kardiovaskulare nga ESC në bashkëpunim me EASD,2013.

## **2.Bazat molekulare të sëmundjes kardiovaskulare në DM2.**

### **2.1 Disglucemia continuum dhe SAK.**

Patogjeneza e DM2 është e komplikuar nga disa faktorë<sup>35</sup>. Pacientët mund të paraqiten me gradë të ndryshme të rezistencës insulinike dhe mungesës relative të insulinës ose është i mundur kontributi i të dy mekanizmave në zhvillimin e tij<sup>37,38</sup>. Për më tepër, secila prej shfaqjeve klinike mund të ndikohet nga faktorë gjenetikë dhe të jashtëm duke e bërë të vështirë përcaktimin e shkakut të saktë në pacientë individuale. Nga ana tjetër, vetë hiperglicemia mund të dëmtojë funksionin e qelizave beta-pankreatike dhe të përkeqësojë rezistencën insulinike, duke krijuar kështu një rreth vicioz të hiperglicemisë si shkaktare të gjëndjes metabolike në përkeqësim<sup>39</sup>. DM2 karakterizohet nga një fazë e gjatë e IR, hiperinsulinemi kompensatore dhe vlera të larta të ndryshueshme të glukozës plazmatike, duke u lidhur me riskun kardiovaskular dhe zhvillimin e sëmundjes makrovaskulare përpara se të vendoset diagnoza. Çrregullimi i hershëm glukometabolik karakterizohet nga një ulje e sensitivitetit të insulinës në mënyrë progresive dhe rritje e nivelit të glukozës e cila mbetet nën pragun e përcaktuar për diagnozë të DM2 ; gjëndje e njohur si IGT (tolerancë e dëmtuar e glukozës). Zhvillimi i SKV në individë me IR është një proces progresiv i karakterizuar nga disfunksioni endotelial dhe inflamacioni vaskular të cilët çojnë në rekrutim të monociteve, formim të qelizave shkumore dhe vijave yndyrore pasuese. Gjatë shumë viteve kjo çon në formimin e pllakave aterosklerotike të cilat në prezencë të përmbajtjes inflamatore të rritur bëhen të paqëndrueshme dhe rupturohen duke favorizuar formimin e trombit okluziv.(figura 4) Ateroma tek diabetikët ka më shumë lipide, ndryshime inflamatore dhe trombe krahasuar me jodiabetikët. Këto ndryshime ndodhin në një periudhë kohore 20-30 vjeçare dhe pasqyrohen në ndryshimet molekulare që shihen tek DM2 dhe IR të patratuara.<sup>37</sup>

### **2.2 Fiziopatologjia e Rezistencës insulinike (IR) në DM2.**

Rezistenca insulinike ka një rol të rëndësishëm në fiziopatologjinë e DM2 dhe SKV dhe faktorët gjenetikë bashkë me faktorët mjedisorë favorizojnë zhvillimin e saj. Më shumë se 90% e personave me DM2 janë obezë,<sup>40</sup> dhe çlirimi i acideve yndyrore të lira (FFAs) dhe citokinat nga indi adipoz e dëmtojnë drejtpërdrejt sensitivitetin insulinik. Në muskulin skeletal dhe në indin adipoz, prodhimi i specieve reaktive të oksigjenit të induktuara nga FFA, dobëson aktivizimin e receptorëve insulinikë substata 1(IRS1) dhe sinjalizimin e PI3K-Akt, duke çuar në down-regulation-in e insulinës përgjegjëse për transportimin e glukozës (GLUT-4) .<sup>97,98</sup>

**Sekretimi i insulinës** — Sekretimi i insulinës nga qelizat beta të pankreasit kërkon transportin e glukozës në qelizë, i cili është i ndërmjetësuar edhe nga transportuesit e glukozës 2 (GLUT-2). Të dhënat eksperimentale kanë treguar një lidhje të mundshme

midis alterimeve gjenetike që prekin shprehjen e GLUT-2 dhe intolerancës së glukozës si dhe dietës me yndyra të larta dhe shfaqjes së diabetit.<sup>45,46</sup> Sekretimi i dëmtuar i insulinës është evidentuar eksperimentalisht, gjithashtu në rastet e mungesës së transportuesit qelizor të kolesterolit (Abca1)<sup>47</sup>. Në këtë rast shfaqet sekretim i dëmtuar i glukozës, tolerancë e dëmtuar ndaj glukozës por sensitivitet normal ndaj insulinës.

**Rezistenca insulinike** — mund të jetë parashikuesja më e mirë e shfaqjes së diabetit tip2.<sup>36,37</sup> Pjesa më e madhe e pacientëve duket të ketë risk gjenetik për DM2 dhe me rritjen e peshës dhe moshës, rezistenca ndaj insulinës bëhet më severe duke bërë kështu të dukshëm defektin në sekretimin e insulinës. Vetë hiperglicemia mund të kontribuojë nëpërmjet efektit toksik në qelizat beta, në uljen e shprehjes së gjeneve të insulinës<sup>48</sup>. Rezistenca insulinike mund të jetë e lidhur edhe me substancat e sekretuara nga adipocitet, si leptina, adiponectina, faktori alpha i nekrozës tumorale [TNFa] dhe resistina. Rezistenca ndaj insulinës është prezente prej vitesh përpara shfaqjes së diabetit. Çrregullimi i metabolizmit të acideve yndyrore mund të ndërmjetësojë rezistencën insulinike. Një studim ka treguar se ky çrregullim vjen si pasojë e një defekti të trashëguar të funksionit mitokondrial.<sup>49</sup>

**Proçesimi i dëmtuar i insulinës:** Rreth 10 -15 % e insulinës sekretohet si proinsulinë. Ndërsa në DM2, pjesa e insulinës imunoreaktive është e rritur në mënyrë të konsiderueshme, > 40% në gjëndje bazale<sup>50</sup>. Rritja e sekretimit të proinsulinës persiston edhe pas llogaritjeve në varësi të shkallës së obezitetit, duke sugjeruar disfunkcion të qelizave beta dhe mospërgjigje ndaj kërkesave të rritura të shkaktuara nga rezistenca insulinike e obezitetit<sup>51</sup>. Këto të dhëna sugjerojnë se kthimi i proinsulinës në insulinë në qelizat beta është i dëmtuar në DM2 ose koha është e pamjaftueshme për maturimin e granulave për të sekretuar më shumë proinsulinë.

**Roli i amylinës** — Amylina depozitohet në granulat sekretuese të insulinës në qelizat beta të pankreasit. Ajo sekretohet njëkohësisht me insulinën në nivele serike afërsisht sa një e dhjeta e nivelit të insulinës por është e rritur në pankreasin e shumë paqientëve me DM2<sup>52</sup>. Përqëndrimet e larta të amylinës ulin futjen e glukozës në qelizë dhe inhibojnë sekretimin endogjen të insulinës, duke sugjeruar përfshirjen direkte të amylinës në patogjenezën e DM2<sup>53</sup>. Por nga të dhënat eksperimentale mbetet e paqartë nëse amyлина është shkaktare e DM2 apo është e pranishme në sasi të rritur si pasojë e defektit në sekretimin e insulinës<sup>54</sup>.

**Ndjeshmëria gjenetik** —DM2 paraqet një ndërveprim kompleks midis shumë gjeneve dhe faktorëve të jashtëm. Vetëm një pjesë e vogël e rasteve me DM2 kanë shkaqe monogjenike ndërsa shumica e rasteve rezultojnë nga faktorë risku komplekse poligjenike. Janë identifikuar më shumë se 100 lokuse gjenike që ndikojnë në riskun e DM2.<sup>56</sup>

**Zhvillimi i pankreasit dhe funksioni i qelizave-beta**— disa nga lokuset gjenike të përfshira në zhvillimin e DM2 kanë të bëjnë me zhvillimin e pankreasit dhe sintezës së insulinës. Kërkimet në një popullatë franceze kanë konfirmuar lidhjen e njohur me

faktorin e transkriptimit 7-like, dy gjene dhe kanë identifikuar katër lokuse të reja të lidhura me riskun e rritur për DM2<sup>57</sup>. Këto lokuse (SLC30A8, HHEX/IDE, dhe KCNJ11) janë të përfshira në zhvillimin e qelizave beta dhe sintezën e insulinës. Risku në popullatë për katër lokuset e reja është 70%.<sup>58-61</sup>

**Çlirimi i insulinës**—Gjenet e faktorëve të transkriptimit —është gjetur që një variacion gjenetik, polimorfizëm i një nukleotidi në një nga dy lokuset rs7903146 dhe rs12255372 në gjenin TCF7L2 rrit në mënyrë sinjifikante riskun për DM2<sup>65</sup>. Krahasuar me individët jobartës, risku relativ për DM2 është 1.45 për heterozigotët dhe 2.41 për homozigotët. Risku i vlerësuar për këtë gjen në popullatë është 21%. Predispozita e këtyre variacioneve për DM2 lidhet me uljen e sekretimit të insulinës nga qelizat beta në përgjigje të glukozës orale ose intravenoze.<sup>66</sup>

**MODY2 dhe MODY4**—MODY është një shkak i rrallë i DM2 që ka transmetim autozomal dominant dhe tipare të sekretimit të dëmtuar të insulinës dhe rezistencë ndaj insulinës. Një formë e MODY2 duket se shkaktohet nga mutacionet në gjenin glukokinazës në kromozomin 7.<sup>67</sup> Glukokinaza, e cila fosforilon glukozën në glukozë-6-fosfate, probabilisht vepron si sensor i glukozës në qelizat beta të pankreasit prandaj defektet e saj rezultojnë në uljen e sekretimit të insulinës. Një formë tjetër e MODY - MODY4, lidhet me mutacionet në faktorin promotor insulirik-1 (IPF-1/PDX-1), një faktor transkriptimi i qelizave beta të pankreasit.<sup>68</sup> Këto mutacione rezultojnë në uljen e sekretimit të insulinës në përgjigje të glukozës si pasojë e uljes së lidhjes së proteinës me promotorin gjenik të insulinës<sup>68,69</sup> dhe ndoshta alterimin e faktorin sinjalizues të rritjes së fibroblasteve të qelizave beta.<sup>70</sup> Mutacionet më pak të rënda të IPF-1/PDX-1 mund të predispojnë në shfaqjen e vonshme të DM2.<sup>69,71</sup>

**Të tjera** - Polimorfizmi për gjenin e receptorëve humanë alpha adrenergjike (ADRA2A) është i lidhur me sekretimin e reduktuar të insulinës<sup>72,73</sup> dhe mutacioni në ADN mitokondriale është i lidhur me një tip të rrallë të DM2 të quajtur diabeti i trashëguar nga nëna dhe shurdhësia. Kurse për shumë gjene të tjera që mund të influencojnë në sekretimin e insulinës përfshirë gjenet e insulinës dhe ato të amylinës dhe transportuesve të glukozës nuk është gjetur lidhje me zhvillimin e DM2<sup>37,5</sup>

**Veprimi i insulinës** —receptori i insulinës është një partikul e madhe transmembranore e përbërë nga dy subunitete ekstraqelizore alpha dhe dy subunitete transmembranore dhe intraqelizore beta, të cilat kanë aktivitet intrinsek tirozinë kinaze. Kur insulina lidhet me pjesën ekstraqelizore të receptorit, aktivizohet tirozinë kinasa duke filluar një sekuencë përgjigjesh qelizore të ndërmjetësuar edhe nga substratet e receptorëve të insulinës.<sup>74,75</sup> Shumë sindroma gjenetike të rezistencës ndaj insulinës janë të lidhura me mutacionet pikësore të gjenit të receptorit të insulinës.<sup>74</sup> Këta pacientë kanë hiperinsulinemi të shprehur dhe ndonjëherë akantosis nigrikans dhe hiperandrogjenizëm.<sup>74,75,76</sup> Por asnjë nga sindromat e lidhura me defektet e receptorit të insulinës nuk luan rol me rëndësi në formën e zakonshme të DM2,<sup>37</sup> kështuqë rënia e përgjigjes ndaj insulinës në DM2 probabilisht lidhet me defektet post-receptore si p.sh defektet në gjenin e glikogjen-

sintetazës (që nxit konversionin e glukozë-6-fosfate në glikogjen).<sup>78</sup> Kjo gjetje mund të jetë e rëndësishme sepse sinteza e dëmtuar e glikogjenit është përgjegjëse për rezistencën insulinike të hershme në pacientët jodiabetikë që janë të afërm të shkallës së parë të pacientëve me DM2.<sup>36,62</sup> Gjithashtu është e rëndësishme lidhja midis polimorfizmit gjenit të glikogjen sintetazës dhe pranisë së diabetit në nëngrupin e pacientëve me histori të rëndësishme familjare për DM2, hipertension dhe rezistencë të theksuar ndaj insulinës.<sup>79</sup>

**Faktorët nukleare të hepatociteve** — tre nga format e sindromës MODY (MODY1, MODY3, dhe MODY5) janë rezultat i mutacioneve në gjenet e faktorëve nukleare të hepatociteve 4-alpha, 1-alpha dhe 1-beta, duke treguar kështu që edhe gjenet jo të lidhura direkt me insulinën mund të jenë përgjegjëse për zhvillimin e DM2 ashtu si edhe gjenet në regjionin MODY1 të kromozomit 20 dhe MODY3 të kromozomit 12.<sup>80-83</sup>

**Gjene të tjera** — gjene të tjera që mund të ndikojnë në DM2 janë gjenet e substrateve të receptorëve të insulinës, receptorit beta-3-adrenergjik dhe receptorit të aktivizimit të peroxisome-proliferator- gamma-2.

- Substrate të receptorëve të insulinës-të dhënat eksperimentale kanë treguar se shkatërrimi i gjenit IRS-2 rezulton në rezistencë të insulinës në hepar dhe muskuj skeletal si dhe hiperglicemi,<sup>84</sup> ndërsa up-rregullimi i IRS-2 në qelizat beta pankreatike mund të parandalojë shfaqjen e diabetit të shkaktuar nga dëmtimi i IRS-2 ose obezitetit të induktuar nga dieta<sup>85</sup>. Mekanizma të tjerë përfshijnë IRS-2 duke sinjalizuar leptinën, sensitivitetin periferik të insulinës dhe ndoshta rigjenerimin e qelizave beta.<sup>86,87</sup> Në kundërt dëmtimi i gjenit të IRS-1 nuk rezulton në diabet sepse rezistenca ndaj insulinës është e lehtë.
- Receptorët beta-3-adrenergjike rregullojnë lipolizën në indin adipoz visceral. Observimet e para kanë treguar se mutacioni në gjenin për këta receptorë lidhet me metabolizëm të ngadalësuar, risk të lartë për obezitet dhe fillim të hershëm të DM2.<sup>88,89</sup>
- PPAR gamma-2 është faktor transkriptimi që luan rol kryesor në diferencimin e adipociteve. Polimorfizmi i gjenit të tij mund të kontribuojë në variabilitetin e indeksit të masës trupore (BMI) dhe sensitivitetin e insulinës.<sup>90</sup> Polimorfizmi i shpeshtë Pro12Ala i PPAR gamma lidhet me një rritje modeste të riskut për DM2.<sup>91</sup>
- Lokusilpain-10 në kromozomin 2A (NIDDM1) është gjetur në disa popullata si një nga gjenet përgjegjëse për zhvillimin e DM2.<sup>92</sup> Ky gjen kodon kalpain-10, një proteazë-cisteinë dhe të paktën tre polimorfizma të këtij gjeni mund të veprojnë bashkë me një gjen në kromozomin 15 në rritjen e predispozicionit për zhvillimin e DM2.<sup>93</sup>

### 2.3 Disfunksioni endotelial, stresi oksidativ dhe inflamacioni vaskular

Dëmtimi i rrugës së PI3K e induktuar nga FFA dobëson aktivitetin e Akt dhe fosforilimin e oxide- nitrik sintetazës endoteliale (eNOS) në Ser1117, duke rezultuar në prodhim të ulur të oksidit nitrik (NO), disfunksion endotelial,<sup>94</sup> dhe rimodelim vaskular (rritje e

trashësisë së intimës media), prediktorë të rëndësishëm të SKV. Nga ana tjetër, akumulimi i ROS aktivizon transkriptimin e faktorit NF-kB, duke çuar në ekspresion të rritur të molekulave adezive inflamatore dhe citokinave.<sup>97</sup> Rezistenca Insulinike kronike stimulon sekrecionin pankreatik të insulinës duke gjeneruar kështu një fenotip kompleks që përfshin disfunktionin progresiv të qelizave beta, nivele të ulura të insulinës dhe rritje të glukozës plazmatike. Ka evidenca që mbështesin konceptin se, për më tepër, hiperglicemia ul disponibilitetin e NO që vjen nga endoteli dhe ndikon në funksionin vaskular nëpërmjet një sërë mekanizmash kryesisht duke përfshirë mbiprodhimin e ROS (figura 2,5).<sup>99</sup> Kanali transportues i elektroneve mitokondriale është një nga shënjestrat e para të glukozës së rritur me një rritje direkte të formimit të anioneve superoxide ( $O_2^-$ ). Rritja e mëtejshme e prodhimit të  $O_2^-$  vjen nga një rreth vicioz që përfshin aktivizimin e protein-kinazës C (PKC) të induktuar nga ROS.<sup>100</sup> Aktivizimi i PKC nga glukozë çon në up-rregullim të NADPH oksidazës, adaptorin mitokondrial p66<sup>Shc</sup> dhe COX-2, gjithashtu edhe prodhimin e tromboxanit dhe dëmtimin e çlirimit të NO mitokondriale<sup>101</sup>, nga ana tjetër, aktivizon kaskadat sinjalizuese të përfshira në patogenezën e komplikacioneve kardivaskulare si: fluksi polyol, glikimi i avancuar i produkteve përfundimtare (AGEs) dhe receptorët e tyre (RAGEs), PKC dhe rruga e hexosaminës (HSP). Evidencat e fundit sugjerojnë që hiperglicemia e induktuar nga gjenerimi i ROS është përgjegjëse për persistencën e disfunkcionit vaskular pavarësisht normalizimit të niveleve të glukozës. Ky fenomen është quajtur “memorie metabolike” dhe mund të shpjegojë se përse progredojnë komplikacionet makro- dhe mikro-vaskulare, pavarësisht kontrollit glicemik intensiv në pacientët me DM2. Ndryshimet epigjenetike, veçanërisht si pasojë e ROS janë të përfshira në këtë proces.<sup>100,104</sup>

Në figurën 2 shihet mekanizmi nëpërmjet të cilit niveli i lartë i glukozës intraqelizore aktivizon PKC, dhe kjo e fundit çon në prodhimin e NOS nga NADPH oksidaza dhe proteina adaptore p66Shc. Rritha e stresit oksidativ çaktivizon shumë shpejt NO, duke çuar në formimin e ONOO pre-oksidente që janë përgjegjëse për nitrolizimin e proteinave



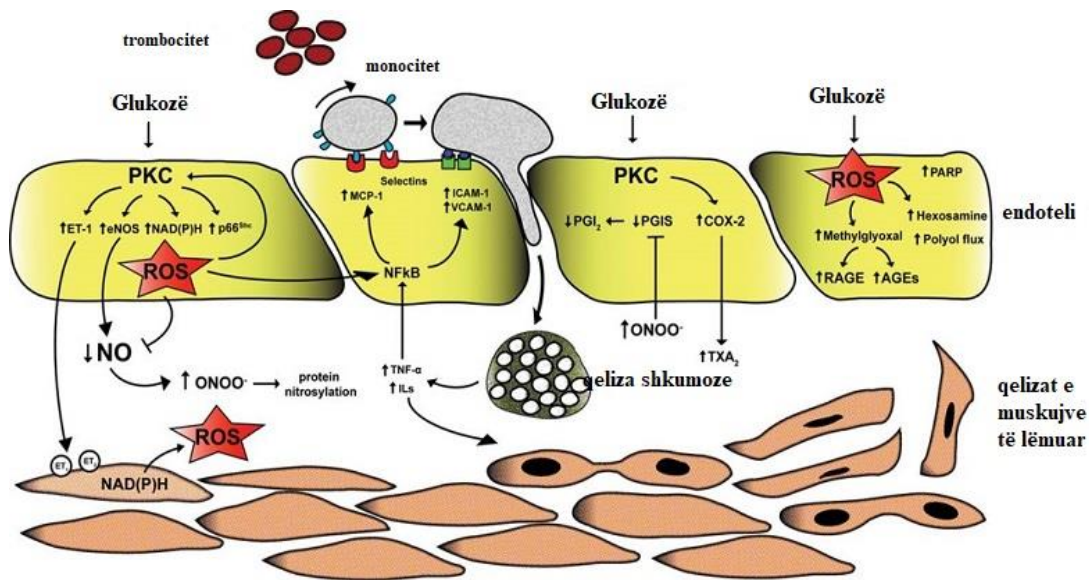


Figura 2. Mekanizmi i dëmtimit vaskular i induktuar nga hiperglicemia.

Burimi i informacionit : ESC,Euro heart J.Volumi 34,2013.

## 2.4 Disfunksioni i makrofagëve.

Rritja e akumulimit të makrofagëve që ndodh në indin adipoz obez ka dalë si një proces kyç në inflamacionin metabolik dhe IR. Gjithashtu makrofagët insulin-rezistente rrisin shprehjen e receptorëve (SR-B) pastrues të LDL të oksiduara duke promovuar qelizat skuamoze dhe aterosklerozën. Këto gjetje janë kundërshtuar nga aktivizimi i receptorëve PPARgama, gjë e cila rrit sinjalin insulinik makrofageal. (Figura 2). Në këtë sens duket se anomalitë makrofageale sigurojnë një lidhje midis DM2 dhe SKV nëpërmjet rritjes së IR dhe nëpërmjet kontribimit të zhvillimit të vijave yndyrore dhe dëmtimeve vaskulare.

105

IR dhe hiperglicemia kontribojnë në patogjenezën e gjëndjes protrombotike të karakterizuar nga rritja e PAI-1, faktorit VII dhe XII, fibrinogjenit dhe nivele të reduktuara të tPA, në pacientët me DM2. Midis faktorëve që kontribojnë në riskun e rritur të eventeve koronare në DM2, hiperaktiviteti trombocitar është i një rëndësie madhore.<sup>107</sup> Në disfunksionin trombocitar marrin pjesë shumë mekanizma duke ndikuar në adezion dhe aktivizim, si dhe në agregim që janë faza ndërmjetësuese të trobozës. Hiperglicemia alteron homeostazën kalcike të trombociteve duke çuar në anomali të citoskeletit dhe rritje të sekretimit të faktorëve pro-agregantë. Për më tepër, up-rregullimi i glikoproteinave (Ib dhe Iib/IIIa) dhe P-selektina, të induktuara nga hiperglicemia si dhe rritja e sinjalizimit të P2Y12 janë ngjarje kyçe në riskun aterotrombotik në DM1 dhe DM2. (Figura 5)

## **2.5 Qelizat progenitore endoteliale dhe rregullimi vaskular.**

Qelizat qarkulluese që vijnë nga palca e kockave janë parë të kenë rol kritik në rregullimin endotelial. Qelizat progenitore endoteliale (EPGs) janë përfshirë në mbajtjen e homeostazës endoteliale dhe marrin pjesë në formimin e vazave të reja të gjakut. Edhe pse mekanizmat sesi EPGs mbrojnë sistemin kardiovaskular janë të paqarta akoma, evidencat tregojnë se reduktimi i EPGs dhe funksioni i dëmtuar i tyre janë tipare të DM1 dhe DM2. Për më tepër, këto qeliza mund të bëhen një target terapeutik potencial në menaxhimin e komplikimeve vaskulare të lidhura me DM.<sup>108</sup> Duke marrë parasysh të gjithë faktorët e përmendur më sipër, thuhet që stresi oksidativ luan një rol madhor në zhvillimin e komplikacioneve makro- dhe mikro-vaskulare. Akumulimi i radikaleve të lira në vaskulaturën e pacientëve me DM2 është përgjegjës për aktivizimin e kaskadës biokimike dëmtuese duke çuar në inflamacion vaskular dhe në gjenerimin e ROS. Aq kohë sa pesha e riskut kardiovaskular nuk çrrënjohet nga kontrolli glicemik intensiv në sajë të trajtimit optimal multifaktorial, atëherë dalin të nevojshme strategji terapeutike të bazuara në mekanizma. Specifikisht, inhibimi i enzimave kyçe që marrin pjesë në dëmtimet vaskulare të induktuara nga hiperglicemia ose aktivizimi i kaskadave që përmirësojnë sensitivitetin insulinik mund të përfaqësojnë përjasje premtuese në të ardhmen.<sup>13</sup>

## **2.6 Dislipidemia aterogjenike.**

IR çon në rritjen e çlirimit të FFA në hepar si pasojë e lipolizës. Kështuqë ka një prodhim të shtuar hepatic të VLDL si pasojë e rritjes së substancës disponues, degradim të ulur të apoproteinës B-100 dhe rritje të lipogjenezës. Në DM2 dhe në sindromën metabolike, këto ndryshime çojnë në një profil lipidik të karakterizuar nga nivele të larta të triglicerideve (TGs), nivele të ulura të HDL-Kolesterolit, rritje të lipoproteinave mbetëse, sintezës së apoproteinës B(ApoB) dhe pjesëza të vogla dhe dense të LDL.<sup>109</sup> Ky subtip i LDL luan një rol të rëndësishëm në aterogjenezë (figura 5) duke qenë se është më shumë i prirur për oksidim. Nga ana tjetër, evidencat e fundit tregojnë se roli protektiv i HDL mund të ketë humbur në pacientët me DM2 si pasojë e alterimit të një pjese të proteinës, duke çuan në një fenotip inflamator dhe pro-oksidant.<sup>110</sup> Në pacientët me DM2 dislipidemia aterogjenike është prediktor i pavarur i riskut kardiovaskular, më i fortë se rritja e TGs apo HDL e ulur, të izoluar.<sup>111</sup>

### **3. Faktorët e riskut KV ne DM2**

#### **3.1 Dislipidemia në DM2**

##### **3.1.1 Fispatologjia e dislipidemisë.**

Në individët me DM1 të cilët kanë vlera të kontrolluara të glicemisë, profili lipidik jonormal ndryshon në raport me individët që vuajnë nga DM2. Kështu në DM1 trigliceridemia është normal dhe HDL-kolesterolemia është në nivelin maksimal të normës ose lehtësisht e rritur. Ky profil lipidik lidhet me insulinoterapinë, e cila rrit aktivitetin e lipazës lipoproteinike në indin adipoz dhe turnoverin e VLDL-ve. Megjithatë ka ndryshime cilësore të LDL-ve dhe HDL-ve, të cilat mund të bëhen potencialisht aterogjenike. Në DM2 aktivizohet një kaskadë çrregullimesh apoproteinike dhe lipidike, duke prekur të gjitha klasat e lipoproteinave. Dy komponentet substanciale janë rritja e triglicerideve esëll dhe jo esëll si dhe ulja e HDL.<sup>111</sup> Gjithashtu kemi rritje të (TRLs) Triglicerideve të pasura me lipoprotein ku përfshihen kilomikronet, mbetjet e VLDL dhe pjesëza të LDL me densitet të vogël. Këto komponentë nuk janë çrregullime të izoluara, por janë të lidhura metabolikisht. Mbiprodhimi i VLDL me rritjen e njëkohëshme të TG dhe ApoB100 çojnë në rritje të LDL dhe ulje të HDL. Meqënëse VLDL, mbetjet dhe LDL barten nga një molekulë e vetme Apo B 100, atëherë dislipidemia karakterizohet nga rritja e përqendrimit të Apo B. Kjo është dhe arsyeja se pse natyra malinje e dislipidemisë në DM2 jo gjithmonë zbulohet nga një lipidogramë e bërë në mënyrë rutinë, sepse LDL mund të mbeten në kufijtë normalë dhe në atë rast është mirë të përdoret termi Jo-HDL-kolesterol.<sup>112</sup> Evidenca të rëndësishme tregojnë se imbalanca

midis importit dhe eksportit hepatic të lipideve çon në grumbullim të tepruar yndyror në hepar (sëmundja hepatiche yndyrore jo alkalike). Fluksi i rritur i FFA vjen si nga depozitimi sistemik i FFA ashtu edhe nga lipogjeneza de-novo që çojnë në instalimin e IR<sup>113</sup>. Kështu përmbajtja yndyrore e heparit dhe IR hepatiche duket që iniciojnë mbiprodhimin e VLDL në pacientët me DM2. Klirensi i dëmtuar i VLDL i lidhur dhe në rritjen e përqëndrimit të Apo C, kontribon në një hipertrigliceridemi me robuste.<sup>114</sup> Kështu në hipertriglicerideminë në pacientët me DM2 kontribon një defekt metabolik i dyfishtë. Të dhëna të fundit sugjerojnë se pjesë e mbifurnizimit lipidik në hepar në prezencë të obezitetit mund të vijë nga një përgjigje keqpërshtatëse e indit adipoz për të depozituar FFA qarkulluese, duke çuar kështu në depozitim ektopik të yndyrës dhe në lipotoksicitet, ngjarje këto që përvijojnë dislipideminë në DM2 dhe IR.<sup>115</sup> Ndërsa në DM2 dislipidemia është faktor risku madhor për sëmundjet kardiovaskulare dhe karakterizohet nga hipertrigliceridemia esëll dhe postprandiale, rritje të Apo B, rritje të Apo A, rritje të LDL, ulje të HDL. Në këta subjekte perimetri i rritur i belit dhe hipertrigliceridemia tregon një risk të lartë për sindrom metabolik.<sup>87</sup>

### 3.2. Obeziteti

Obeziteti shkakton rezistencë periferike të insulinës së ardhur nga rikapja e glukozës<sup>42</sup> dhe mund të ulë sensitivitetin e qelizave beta të glukozës. Këto defekte mund të zhduken dhe kthehen në normalitet kur pacientët ulin peshën dhe normalizojnë glukozën plazmatike. Gjithashtu edhe aktiviteti fizik ka efekte positive por jo aq sa rënia në peshë duke përmirësuar IGF dhe parandaluar zhvillimin drejt DM2.<sup>44</sup> Obeziteti në pjesën e sipërme-abdominale (obeziteti i tipit mashkullor) është i lidhur me një risk më të lartë për IR dhe IGF sesa obeziteti i pjeseë së poshtëme-i vitheve (obeziteti femëror). Gjithashtu përqëndrimi i FFA është më i lartë tek personat obezë, dhe përqëndrimi i lartë i FFA është faktor risku për DM2<sup>103</sup> duke penguar sekretimin e insulinës dhe rikapjen e glukozës së stimuluar nga insulina.<sup>104</sup> Mekanizmi nëpërmjet të cilit obeziteti indukton IR mbetet pak i njohur por duket sikur kontribuon shpërndarja e indit dhjamor në organizëm dhe ndoshta një anomali gjenetike në receptorin beta-3 adrenergjik. Rruga e JNK (c-Jun anino-terminal kinaza) është një mediator i rëndësishëm i lidhjes midis obezitetit dhe IR pasi aktiviteti i JNK është i rritur në obezitet, dhe mungesa e JNK rezulton në ulje të adipozitetit dhe rritje të sensitivitetit të insulinës.<sup>93</sup> Është parë se inflamacioni është si mediator i shpeshtë që lidh obezitetin me patogjenezën e diabetit dhe ateroskelozës.<sup>94</sup> Incidenca e DM2 korelon me nivele të rritura të markuesve të inflamacionit si PCR, IL-6, PAI-1, TNFa dhe leukocitet.<sup>99</sup> Adipokinat (faktorët e çliruar nga indi adipoz) stimulojnë aktivitetin inflamator, gjë e cila korelon me IR. Ndërhyrjet intensive në stilin e jetës kanë çuar në ulje të markuesve të inflamacionit.<sup>100</sup>

Në figurën 3 shihet mekanizmi sesi rezistenca insulinike ndikon në aterotrombozë tek pacientët obezë me DM2.

Tek personat obezë apo me DM2, rritja e FFA-ve aktivizon TLR duke çuar në translokim nuklear të NF-kB dhe up-rregullimin pasues të gjeneve inflamatore IL-6 dhe TNF- $\alpha$ . Nga ana tjetër, JNK dhe protein-kinaza C fosforilon substratin-1 të receptorit insulinik (IRS-

1), duke aktivizuar kaskadën e PI3-kinazës dhe Akt. Kjo gjë çon në down-rregullim të transportuesve GLUT-4 të glukozës dhe promovon rezistencën insulinike.

Dëmtimi i sensitivitetit insulinik në endotelin vaskular çon në oksidim të rritur të FFA, formim të ROS dhe aktivizim të mëtejshëm të rrugëve biokimike detrimetale siç është AGE sinteza, aktivizimi i PKC, glikozilimi proteinik si dhe down-rregullimi i PGI2. Këto ngjarje bllokojnë aktivitetin e eNOS duke rezultuar në disfunkcion endothelial. Mungesa e sinjalit insulinik në trombocite, dëmtton kaskadën e IRS1/PI3K, gjë që çon në akumulim të Ca<sup>2+</sup> dhe rritje të agregimit trombocitar.

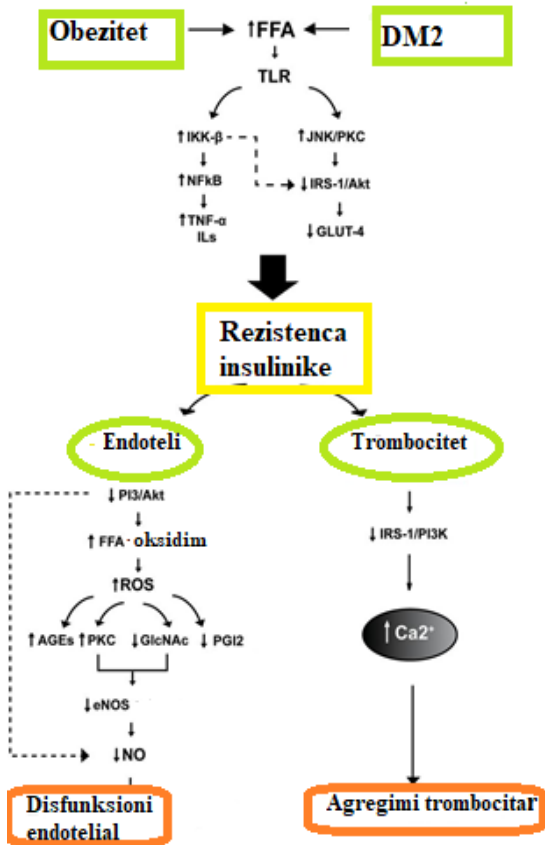


Figura 3. Rezistenca Insulike si trigger i aterotrombozës tek pacientët obezë me DM2.

Burimi i informacionit : Eur Heart J, volumi 31,2013.

### 3.3. Sindroma metabolike (SM)

SM përkufizohet si një bashkësi faktorësh risku për SKV dhe DM2, ku përfshihen : rritja e presionit të gjakut, dislipidemia (rritje e TG dhe ulje e HDL), rritja e glukozës plazmatike dhe obeziteti central. Edhe pse ka një marrëveshje për rëndësinë që duhet të ketë sindroma metabolike, ka patur debate aktive lidhur me terminologjinë dhe kriteret diagnostike për përkufizimin e saj. Megjithatë komuniteti mjekësor ka rënë dakort që termi sindromë metabolike është i përshtatshëm për të përfaqësuar kombinimin e

faktorëve multiple të riskut. Edhe pse SM nuk përfshin faktorë risku të përcaktuar (si moshë, gjinia, duhanpirja) pacientët me SM kanë një risk SKV dy herë më të lartë dhe një risk për të zhvilluar DM2 pesë herë më të lartë.<sup>87</sup>

### 3.4. Aktiviteti fizik

Jeta sedentare është njohur si faktor i pavarur risku për zhvillimin e SAK premature. Në Shtetet e Bashkuara të Amerikës, është vlerësuar se rreth 12% e vdekjeve nga të gjitha shkaqet, ishte e lidhur me mungesën e aktivitetit fizik, dhe ky inaktivitet lidhet me risk dy herë më të lartë për evente koronare.<sup>41</sup> Mekanizmat biologjikë me anë të të cilave aktivitetit fizik jep efekte pozitive, përfshijnë: reduktimin e adipozitetit, kryesisht në personat me obezitet central (abdominal); reduktimin e shifrave të presionit arterial tek personat me HTA (kështu, aktiviteti fizik i rregullt mund të reduktojë me 5-15mmHg shifrat e TA tek personat me hipertension esencial); përmirësimin e profilit lipidik nëpërmjet uljes së TG, LDL dhe rritjes së HDL në serum; trajtimin apo parandalimin e DM2, pasi programet e trajnimit fizik rrisin aktivitetin e enzimave mitokondriale, japin përmirësim të ndjeshmërisë insulinike dhe përdorimit të glukozës në muskuj, dhe reduktojnë rezistencën insulinike. Gjithashtu, aktiviteti fizik ul inflamacionin duke frenuar kështu aterogjenezën, si dhe ka efekte anti-trombotike, anti-ishemike, anti-aritmike duke ndikuar në alterimin e funksionit endotelial apo në ndryshime funksionale autonomike.<sup>42</sup> Aktiviteti fizik është i lidhur me një risk më të ulur të SAK dhe vdekjes kardiake, si në preventimin primar ashtu edhe në preventimin sekondar. Gjithsesi, evidenca të shumta të bazuara në studime observuese afatgjata, tregojnë se personat që ushtrojnë aktivitet fizik rregullisht, kanë në mënyrë sinjifikante më pak SAK.<sup>43</sup> Kryerja e aktivitetit fizik të rregullt, p.sh 150 minuta/javë, është e lidhur me një risk të ulur për SKV dhe mortalitet tek pacientët me DM2.<sup>127</sup>

### 3.5. Duhanpirja

Duhanpirja është një faktor i pavarur risku për ateroklerozë në SKV, sëmundjen koronare të zemrës, sëmundjen cerebrovaskulare, insuficiencën kardiake dhe mortalitetin nga të gjitha shkaqet, me një lidhje të dukshme dozë-dependente.<sup>95,96,98</sup> Edhe pse lidhja midis duhanpirjes (qoftë aktive, qoftë pasive) dhe sëmundjes koronare të zemrës është e dukshme, mekanizmi nëpërmjet të cilit vendoset kjo lidhje nuk është zbuluar plotësisht. Mesa duket, janë implikuar shumë faktorë pasi duhanpirja ka një sërë efektesh që kontribuojnë në aterogjenezë.<sup>102,103</sup> Duhanpirja ka lidhje adverse me nivelin e lipideve në serum (rritje të LDL, TG dhe ulje të HDL) dhe me rezistencën insulinike, duke kontribuar kështu edhe në DM2.<sup>106</sup> Për më tepër, radikalet e lira në tymin e cigares demtojnë lipidet, duke ndikuar në formimin e pjesëzave të oksiduara proaterogjenike, specifikisht LDL-kolesteroli i oksiduar. Një efekt i ngjashëm është vënë re edhe në duhanpirësit pasivë.<sup>97</sup> Në pacientët me DM2, sikurse edhe në pacientët jodiabetike, duhanpirja rrit morbiditetin dhe mortalitetin e SKV, rrit LDL kolesterolin dhe mund të dëmtojë kontrollin glicemik. Ky risk i rritur reduktohet me lënien e duhanpirjes.<sup>126</sup>

### 3.6 Rraca

Tashmë në punime të ndryshme është dokumentuar mjaft mirë që ka dallime të thella racore në mesin e atyre që preken dhe vdesin nga SKV.<sup>131</sup> Sipas Kurian dhe Cardarelli, në popullata me etnicitet dhe raca të ndryshme janë vënë re ndryshime joproportionale përsa i përket SKV. Midis të gjitha grupeve etnike në SHBA, raca e zezë (zezakët) vazhdon të ketë barrën më të madhe të mortalitetit përsa i përket sëmundjeve koronare të zemrës, pavarësisht se në mesin e popullatës së përgjithshme vihet re një rënie e përgjithshme e vdekshmërisë së lidhur me këto probleme. Pacientët e racës së zezë gjithashtu kanë një përhapje më të lartë të faktorëve të rrezikut SKV (p.sh diabet, hipertension, hiperlipidemi dhe obezitet) sesa pacientët e racës së bardhë<sup>132</sup>. Kjo mospërputhje e vazhdueshme ka detyruar studiuesit të shohin përtej faktorëve tradicionalë të rrezikut për SKV ku përfshihen edhe faktorët e riskut psikosocial në një përpjekje për të kuptuar më mirë dhe për të ofruar zgjidhje të mëtejshme. Stresi psikologjik individual është shfaqur si një faktor risku jo tradicional i SKV i cili, kohët e fundit po merr shumë vëmendje. Ekziston një interes në rritje për të shpjeguar se si ekspozimi kronik ndaj diskriminimit racor/etnik (një stres psiko-social), kontribuon në mosvlerësimin e sëmundjeve kardiovaskulare. Të kuptuarit më mirë si dhe ndërgjegjësimi ndaj pabarazisë së faktorëve të rrezikut për SKV sipas racës dhe përkatësisë etnike mund të ndihmojnë mjekët dhe profesionistët e shëndetit publik që të zhvillojnë ndërhyrje kulturore të ndjeshme, programe parandalimi dhe shërbime që synojnë veçanërisht uljen e barrës së rrezikut në secilën prej këtyre popullatave.<sup>131</sup>

### 3.7 Niveli socio-ekonomik

Në shtetet me të ardhura të larta, statusi socio-ekonomik është i lidhur me rritje të riskut kardiovaskular. Por kjo e dhënë nuk përkon me gjetjet në vëndet me të ardhura të mesme apo të ulta (ku bën pjesë edhe vëndi ynë), të cilat kanë edhe barrën më të lartë të sëmundjeve kardiovaskulare, pasi studime të shumta kanë treguar rezultate jo konsistente. Kështu u pa se niveli i ulët i edukimit krahasuar me nivelin e të ardhurave, lidhej me mortalitet dhe morbiditet më të lartë kardiovaskular, dhe kjo lidhje ishte më e fuqishme në shtetet me të ardhura të ulta, më pak evidente në shtetet me të ardhura të mesme dhe akoma më pak evidente në shtetet me të ardhura të larta<sup>47</sup>.

#### 4. Diabeti Mellitus tip 2 dhe SAK

Diabeti është i lidhur me një agravim sinjifikat të riskut KV dhe kjo reflektohet në faktin që diabetikët zënë një vënd të rëndësishëm në popullatën që vuan nga sëmundjet kardiovaskulare.<sup>128</sup> Çrregullimi metabolik në diabet çon në hiperglicemi kronike, dislipidemi dhe rezistencë insulinike të cilat çojnë në alterim të fuksionit të tipeve qelizore multiple, përfshirë këtu qelizat epiteliiale, qelizat e muskujve të lëmuar, trombocitet dhe rrit koagulibilitetin e gjakut.<sup>100,107</sup> Të gjitha këto ndryshime në enët e gjakut çojnë në SAK, risku i të cilës është dy deri katër herë më i lartë tek diabetikët, në krahasim me jodiabetikët.<sup>129</sup> Diabeti, si patologji e nëndiagnostikuar, është vlerësuar në rreth 5% të popullsisë, dhe nuk është e pazakontë që diagnoza fillestare e DM2 të bëhet në kohën kur ndodh IM. Incidenca e diagnozës së DM2 për herë të parë, varion dhe është gjetur në rreth 5% të pacientëve kardiake<sup>130</sup>. Përsa i përket infarktut të miokardit ku përfshihen IM me ngritje të segmentit ST (STEMI) dhe IM pa ngritje të segmentit ST (NSTEMI), trajtimi tek pacientët diabetikë behet pak a shumë njësoj si tek pacientët jodiabetikë, por duke marrë në konsideratë faktorët agavues.<sup>128,129</sup> Edhe pse është konstatuar një ulje në numrin absolut të IAM në pacientët diabetikë si pasojë e terapive optimale, këto të dhëna pozitive vihen në rrezik nga prevalenca në rritje e DM2 në popullsinë e përgjithshme. Eventet kardiovaskulare të lidhura me sëmundjen kardiovaskulare aterosklerotike janë një shkak madhor i morbiditetit dhe mortalitetit tek pacientët diabetikë.<sup>129</sup> Pacientët diabetike kanë më shumë gjasa të bëjnë SAK, dhe kur zhvillohet, diabetikët kanë SAK më të shtrirë dhe difuze në krahasim me pacientët jo diabetikë, duke bërë prekje multivazale. Ata përfaqësojnë gati një të katërtën e pacientëve që referohen për PCI dhe kanë rezultate më të këqija sesa jodiabetikët kur i nënshtrohen si PCI ashtu edhe CABG.<sup>133</sup> Megjithatë CABG është më e preferuar se PCI për reperfuzion vaskular tek pacientët diabetikë. DM2 lidhet me një prognozë më të keqe në pacientët me sëmundje koronare akute apo të qëndrueshme.<sup>134-136</sup> Kjo është më e dukshme në pacientët me DM2 të sapo diagnostikuar dhe IGT,<sup>136</sup> gjithashtu risku absolut është më i madh tek meshkujt, rritja proporcionale e riskut është më e madhe te femrat me DM2, në të cilat ndodh humbja e kardioproteksionit<sup>137</sup>. Në të gjithë pacientët me tolerancë të dëmtuar të njohur ndaj glukozës duhet të vlerësohet statusi i tyre glicemik për stratifikimin e riskut dhe për përcaktimin e menaxhimit të përshtatshëm. Nivelet e rritura të HbA1C dhe glukozës esëll mund të përcaktojnë diagnozën e DM2<sup>138</sup> por nivelet normale të tyre nuk përjashtojnë anomalitë e glukozës. Metoda më e përshtatshme e



screening është testi i tolerancës së glukozës orale (OGTT),<sup>3,111</sup> i cili nuk duhet bërë më parë se 4-5 ditë pas sindromit koronar akut (si IAM ose APP) për të minimizuar rezultatet fals positive<sup>139,140</sup> SAK është shpesh e heshtur në pacientë me DM2 dhe më shumë se 60% e IM mund të jenë asimptomatike duke u diagnostikuar vetëm nëpërmjet EKG-ve sistematike.<sup>141</sup> Ishemia miokardiale e heshtur mund të detektohet nëpërmjet EKG stres testit, shintigrafisë miokardiale apo stres ekokardiografisë. Ishemia e heshtur miokardiale prek 20-35 % të pacientëve me DM2 që kanë faktorë risku shtesë, dhe 35-70% e këtyre pacientëve, kanë stenoza sinjifikante në angiografi kurse tek të tjerët, ishemia e heshtur miokardiale rezulton nga alterimet e funksionit endotelial koronar ose mikroqarkullimi koronar.<sup>141</sup> Kështu, pacientët diabetikë me SAK, kanë të dhëna për mortalitet afatgjatë më të lartë dhe ecuri më të keqe, krahasuar me pacientët me SAK por pa diabet.<sup>129</sup>

Në figurën 4, paraqitet sesi formimi i pllakës aterosklerotike në murin arterial çon në tromb brënda pllakës së rruptuar, duke u bërë shkas për event kardiak akut apo kronik duke u prezantuar si ishemi miokardiale apo IM.

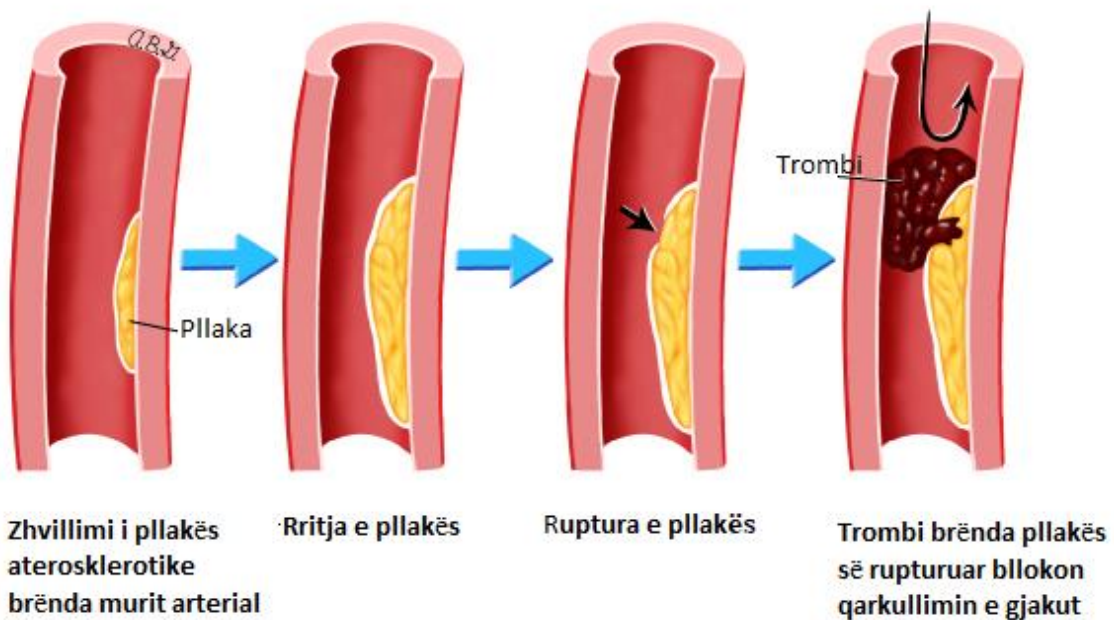


Figura 4. Formimi i pllakës aterosklerotike si risk për event kardiovaskular

## 5. HTA dhe DM2

Hipertensioni është gjetje e zakonshme tek diabetikët, me një prevalencë që varion në varësi të tipit dhe kohëzgjatjes së diabetit, moshës, gjinisë, racës/etnisë, BMI-së, historisë së kontrollit glicemik dhe prezencës së sëmundjes renale midis faktorëve të shumtë.<sup>152</sup> Për më tepër HTA është një faktor i rëndësishëm risku për sëmundjen kardiovaskulare ateroskerotike (ASCVD), IKK dhe komplikacionet mikrovaskulare. ASCVD, të përkufizuara si : sindroma koronare akute (SAK), infakti i miokardit (IM), angina, revaskularizimet koronare dhe të arterieve të tjera, stroke, ataku ishemic tranzitor dhe sëmundjet e arterieve periferike me origjinë aterosklerotike, janë shkaku kryesor i morbiditetit dhe mortalitetit tek individët me diabet dhe janë kontribuesit kryesorë direktë dhe indirektë të kostos së lartë tek diabetikët. Studime të shumta kanë treguar se terapitë antihipertensive reduktojnë eventet e ASCVD, insuficiencën kardiake dhe komplikimet mikrovaskulare tek pacientët diabetikë (4-8). Benefite të mëdha janë parë kur trajtohen faktorë të shumtë risku në mënyrë simultante.<sup>153</sup> Obeziteti, mosha dhe shfaqja e sëmundjes renale rrisin më tepër prevalencën e hipertensionit. DM2 dhe HTA janë faktorë risku shtesë për SKV. Ndërsa prania e DM2 dyfishon riskun CV te burrat dhe trefishon atë tek gratë; hipertensioni shkakton një rritje 4-fishe në riskun kardiovaskular tek pacientët me DM2.<sup>147,148</sup> Edhe pse janë prezantuar objektivat e trajtimit, duhet ta pranojmë se prevalenca e HTA është më e lartë në pacientët diabetikë sesa në popullsinë e përgjithshme<sup>144</sup> dhe më shumë se 60% e pacientëve të diagnostikuar me DM2 kanë HTA.<sup>145</sup> HTA është një gjetje e shpeshtë tek pacientët diabetikë tip 1 dhe 2,<sup>142</sup> por lidhja midis kohëzgjatjes së DM dhe instalimit të HTA është e ndryshme midis DM1 dhe DM2. Ndërsa tek diabetikët tip 1 prevalenca e HTA është e lidhur ngushtë me instalimin e albuminurisë, kjo përjasje ndryshon tek DM2, ku shihet se HTA është instaluar përpara pranisë së albuminurisë, dhe në kohën e diagnostikimit të DM2, rreth 39% e pacientëve kanë të pranishme HTA-në.<sup>143</sup> Në patogenezën e HTA-së tek pacientët diabetikë tip2, përveç nefropatisë diabetike, kontribuojnë edhe dy faktorë të tjerë sic janë: ekspansioni volumor dhe rritja e ngurtësisë arteriale. Retensioni i natriumit dhe ekspansioni volumor mund të vijnë si nga insulina ashtu edhe nga sasia e rritur e glukozës së filtruar e induktuar nga hiperglicemia. Tepria e glukozës së filtruar, reabsorbohet në tubulat renale proksimalë nëpërmjet nje ko-transportuesi sodium-glukozë, duke cuar kështu në një rritje paralele të absorbimit të sodiumit. Në këtë mënyrë, rritja e sodiumit ndikon në rritjen e vlerave të TA tek diabetikët, efekt që mund të parandalohet duke pakësuar marrjen e sodiumit.<sup>146</sup> Gjithashtu, diabetikët vihet re rritje e ngurtësisimit vaskular, dhe kjo mendohet se vjen si pasojë e rritjes së glikolimit proteinik, dhe në një fazë më të vonshme, e lidhur me sëmundjen ateromatoze vazale. Reduktimi i elasticitetit arterial, që

shihet sin e IGT si në diabetin e fshehur, kontribuonë në rritjen e menaxhimi i presionit të gjakut ka nevojë të implementohet në bazë individuale duke marrë parasysh moshën, komorbiditetin, moshën në rritje, ndërveprimet medikamentoze, dhe paternin e sëmundjes vaskulare të cilat mund të influencojnë në përjasjen e objektivave individuale. Objektivat e trajtimit të HTA tek diabetiket ndryshojne nga polullata jo diabetike. Evidencat aktuale kanë parë të arsyeshme reduktimin e presionit të gjakut në pacientë me DM2 < 140/85 mmHg.<sup>149,151</sup> Duhet theksuar se ulja e mëtejshme mund të lidhet me një risk të rritur për efekte të kundërta serioze, sidomos tek pacientët e moshuar dhe tek ata me kohë të gjatë me DM2. Kështuqë duhet të konsiderohen risqet dhe përfitimet e terapisë me intensive për uljen e presionit të gjakut në bazë individuale. Prandaj janë të rekomanduara kontrolli i qëndrueshëm, monitorimi dhe përshtatja medikamentoze e vazhdueshme, duke u bazuar në udhërrëfyesit europianë të hipertensionit 2013.<sup>153</sup>

Në figurën 5, shihet lidhja komplekse sesi faktorë të ndryshëm kontribuojnë në instalimin e riskut të rritur aterotrombotik duke përfshirë disfunktionin endotelial, stresin oksidativ, infamacionin vaskular dhe shihet sesi indi adipoz kontribon ne hiperinsulinemi dhe insulinorezistecë apo sesi kaskada e infalamcionit dhe mediatorëve çon në HTA dhe kardiomiopatinë diabetike.

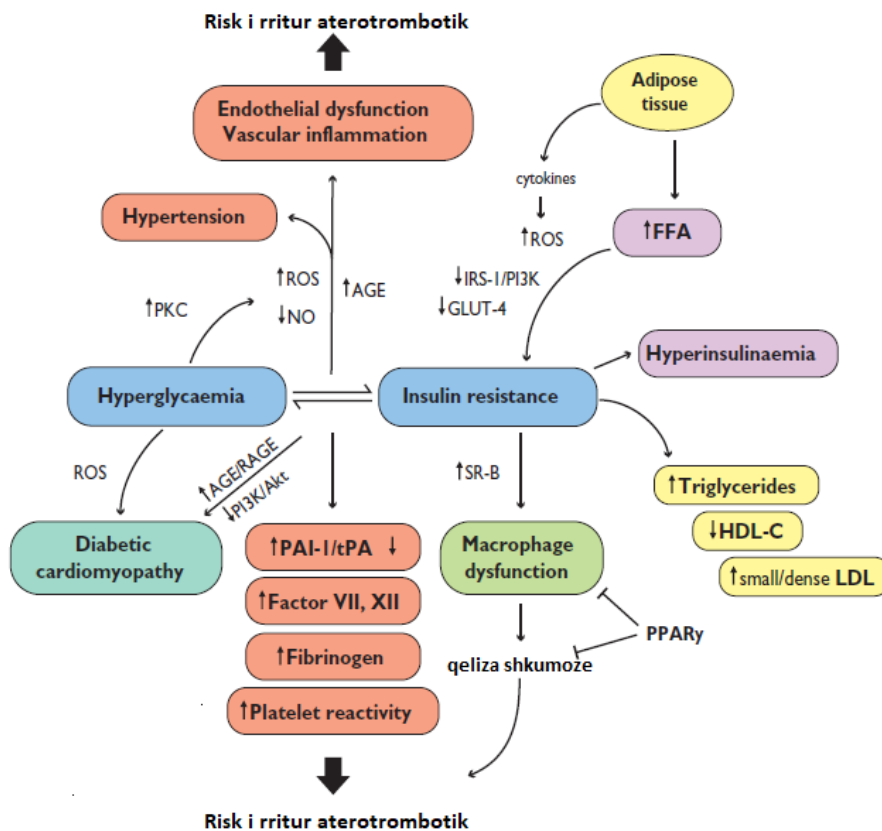


Figura 5. Risku aterotrombotik

Burimi i informacionit : marrë nga udhërrëfyesit e diabetit, prediabetit dhe sëmundjes kardiovaskulare nga ESC në bashkëpunim me EASD,2013.

## **6. Insuficiencia Kardiake Kongjestive (IKK) dhe DM2**

Insuficiencia Kardiake dhe DM2 shpesh bashkë-ekzistojnë duke ndikuar në mënyrë reciproke në ecurinë natyrale të njëra tjetrës. Prevalenca e faktorëve të riskut për IKK është e përbashkët me atë të DM2, midis të cilave SAK dhe HTA janë më të rëndësishmit. Megjithatë, disglucemia si element më vete, ka efekt jo të mirë mbi miokardin. Kjo ka çuar në krijimin e një entiteti të ri të njohur si Kardiomiopatia Diabetike, në të cilën kompromentimi i funksionit diastolik është një tipar i hershëm.<sup>13</sup> Rezistenca insulinike që karakterizon sindromën e insuficiencës kardiake, pavarësisht etiologjisë, duket të jetë një faktor i rëndësishëm që lidhet me zhvillimin e diabetit mellitus tek pacientët që vuajnë nga IKK.<sup>155,156</sup>

### **6.1 Prevalenca dhe incidenca e IKK në DM2.**

Prevalenca e IKK në popullatën e përgjithshme është 1-4% dhe 0.3-0.5% e pacientëve kanë njëkohësisht edhe insuficiencë kardiake kongjestive edhe diabet mellitus tip 2.<sup>157</sup> Studimet e bëra në atë pjesë të popullsisë që vuan nga IKK tregojnë një prevalencë të DM2 rreth 12-30%, prevalencë kjo që rritet me moshën.<sup>158</sup> DM2 është një faktor risku madhor i pavarur në zhvillimin e IKK. Në studimet e bëra në Framingham, risku relativ i IKK në pacientët me DM2 (45-74 vjeç) është dyfishuar për meshkujt dhe është gjashtëfishuar për femrat.<sup>159</sup> Incidenca e lartë e IKK në pacientët me DM2 është konfirmuar gjithashtu edhe nga National Health and Nutrition Examination Survey, vëzhgim i cili ka treguar se DM2 është një faktor risku i pavarur për IKK me një HR (1.85) në DM2, krahasuar me pacientët jo diabetikë.<sup>160</sup> Prevalenca rritet shpejt me moshën dhe IKK me funksion të ruajtur është më e zakonshme tek femrat se tek meshkujt. Disfunksioni ventrikular i majtë është diagnostikuar në 26% të rasteve ndërkohë që 25% kishin disfunkcion diastolik. Kjo i jep një rëndësi të madhe kërkimit për shenja dhe simptoma që flasin mbi kompromentimin e funksionit kardiak në pacientët me DM2. Ka faktorë risku të pavarur lidhur me zhvillimin e IKK në pacientët që vuajnë nga DM2 të tilla si ; HbA1C e rritur, indeksi i lartë i masës trupore (BMI), moshë e madhe, SAK, retinopatia, nefropatia dhe përdorimi i insulinës.<sup>161</sup>

## 6.2 Prevalenca dhe incidenca e DM2 në IKK.

Prevalenca e DM në popullatën e përgjithshme është 6-8%, por e rishikuar nga McDonald et al., është më e lartë në njerëzit me IKK simptomatike (12-30%) duke u rritur deri në 40% në pacientët e hospitalizuar. <sup>162,163</sup>

## 6.3 Kardiomiopatia diabetike (KD).

Hiperglicemia e zgjatur mund të dëmtojë indin miokardial edhe në mungesë të faktorëve të tjerë të riskut si SAK, sëmundjet valvulare apo hipertensioni, duke rritur kështu riskun e disfunkcionit kardiak. Reduktimi i kompliancës së ventrikulit të majtë që është një shenjë e hershme e kardiomiopatisë diabetike, mund të matet herët në ecurinë e DM2.<sup>164</sup> Bashkë-ekzistenca e shpeshtë e DM2 dhe HTA e bën të vështirë detektimin e disfunkcionit diastolik të izoluar vetëm si pasojë e gjëndjes glukometabolike në DM2. Mekanizmat patogjenike përfshijnë akumulimin e produkteve të glikuara të avancuara, formimin e kolagjenit dhe fibrozën intersticiale, që çojnë në dëmtim të homeostazës së kalciumit dhe dëmtim të sinjalit insulinik në miokard. Këto çrregullime çojnë në ngurtësim miokardial dhe ulje të kompliancës së miokardit.<sup>165,166</sup> Disfunksioni i miokardit me kohën mund të çojë në disfunkcion diastolik e më vonë në disfunkcion sistolik duke dhënë tablonë klasike të IKK (të dhëna që nuk janë konfirmuar akoma me studime longitudinale). Duke parë bashkë-ekzistencën e shpeshtë të DM2, HTA dhe SAK, është debatuar nëse disfunksioni diastolik vjen nga çrregullimi metabolik si trigeri primar apo është veprimi sinergjik i të gjithë faktorëve të marrë së bashku.<sup>154</sup>

### Përkufizimi i KD

KD është një disfunkcion miokardial tek diabetikët, në mungesë të koronaropatisë, HTA ose çdo shkakut tjetër kardiak. Diabeti dëmton zemrën përmes disa mekanizmave, që çojnë në fibrozë miokardiale, hipertrofi të ventrikulit të majtë, dëmtim të funksionit sistolik e diastolik. Hiperglicemia është faktori kryesor patogjenetik, që çon në dëmtim të miociteve kardiake.<sup>165</sup>

Diagnoza e KD - Ekokardiografia është një ekzaminim i besueshëm dhe joinvaziv. KD paraqitet me hipertrofi të ventrikulit të majtë dhe/ose dëmtim të funksionit sistolik e diastolik. Gjithashtu, ekokardiografia ka vlera prognostike në diagnostikimin e hershëm të KD.

### -Disfunksioni diastolik në diabet

Në diabetikët tip 2 të mirëkontrolluar dhe pa shenja të prekjes së miokardit, shpeshtësia e disfunkcionit diastolik të ventrikulit të majtë është shumë më e madhe nga sa mendohet. Një studim në diabetikë tip 2 të mirëkontrolluar, pa komplikacione diabetike, hipertension, koronaropati, IKK, sëmundje të tiroides ose nefropati, tregoi se disfunksioni diastolik i VM ishte prezent në 60% të pacientëve, nga të cilët 28 % kishin një patern

pseudonormal të mbushjes ventrikulare (duke treguar presione të rritura të mbushjes), dhe 32% kishin dëmtim të relaksimit ventrikular.<sup>180</sup>

Një studim i ngjashëm në pacientë diabetikë tip 1 pa prekje kardiake, tregoi shpejtësi maksimale mitrale të hershme të ulur dhe të vonshme të rritur, kohë të zgjatur dekselerimi dhe kohë të zgjatur të relaksimit izovolumik, pavarësisht nga përmasat normale të ventrikulit të majtë dhe pavarësisht nga funksioni sistolik normal. Disa studime krahasuese mes diabetit tip 1 e 2, tregojnë prevalencë më të madhe të dëmtimit miokardial preklinik në diabetin tip 2.

-Disfunksioni sistolik në diabet

Në KD disfunksioni sistolik pergjithesisht zhvillohet relativisht vonë, pasi ka ndodhur paraprakisht një disfunkcion sistolik i rëndësishëm. Sipas studimeve, shumë nga pacientët me funksion sistolik normal në qetësi mund të shfaqin anomali gjatë sforcos fizike ose testit të dobutaminës. Kjo tregon se rezerva sistolike e ventrikulit të majtë është e ulur.

Mendohet se ulja e fraksionit të ejeksionit gjatë sforcos fizike mund të lidhet me ndryshimet e ngarkesës ventrikulare dhe/ose me inervimin autonom kardiak më tepër se sa me dëmtimet e kontraktilitetit.<sup>173</sup>

-Treguesit e rinj ekokardiografikë: roli i tyre si mjete diagnostikuese

Indeksi izovolumik i ejeksionit total (IET) përfaqeson një metodë për vlerësimin e performancës së miokardit. IET vlerëson volumin e ejeksionit të ventrikulit të majtë.

Një studim në diabetikët tip 2 pa komplikacione makrovaskulare tregoi një lidhje të pavarur mes IET dhe pranisë së KD. Për më tepër, në diabetikët tip 2 me KD u konstatua se vlerat e larta të IET shoqëroheshin me shtim të aritmive ventrikulare.

Gjithashtu, IET mund të bëhet një indeks i vlefshëm në diagnostikimin e hershëm të ishemiës së miokardit. Disa studime kanë llogaritur indeksin IET gjatë ekokardiografisë nën stres dobutaminë. Në studimin e Norager et al., në ekokardiografinë nën dobutaminë u pa një IET më e rritur në grupin e 50 pacientëve të sapodiagnostikuar me infarkt miokardi, krahasuar me grupin e 25 pjesëmarrësve të shëndetshëm. Megjithatë, IET nuk mund të përdoret si vlerësuesi i vetëm i ishemiës miokardiale sepse nuk jep informacion mbi presionet miokardiale gjatë diastolës ose ndryshimet e parangarkesës sistolike. Në studimin e Ling et al., IET u përdor si një parametër suplementar në vlerësimin e lëvizshmërisë së murit kardiak, me synim zbulimin e ishemiës miokardiale gjatë ekokardiografisë me dobutaminë.

Studimet e fundit tregojnë se indeksi IET ka rëndësi diagnostike në insuficiencën kardiake NYHA I-III, krahasuar me ekzaminimet e ndryshme invazive. Gjithashtu, indeksi IET ka rëndësi prognostike në morbiditetin dhe mortalitetin kardiovaskular tek të moshuarit.<sup>164</sup>

Stadet e KD

KD mund të mbetet asimptomatike për një kohë të gjatë , deri në shfaqjen e shenjave klinike. Në varësi të simptomave, ajo klasifikohet në katër stade. Sipas NYHA (New York Heart Association), simptomat klinike të IKK si dispnea e stadi të parë, mungojnë ose janë shumë të lehta në stadet e hershme të KD. Kohët e fundit, Maisch et al. ka propozuar klasifikimin e mëposhtëm të KD, duke u bazuar në shenjat klinike.

KD stadi 1-Te diabetikët vërehet insuficiencë kardiake me fraksion ejeksioni të ruajtur (IKFER), shpesh e shoqëruar me hipertrofi, pa hipertension. Koronaropati, valvulopati dhe hipertensioni i pakontrolluar mungojnë. Kjo është forma më e hershme e KD dhe mund të zbulohet në 75% të pacientëve diabetikë asimptomatikë.

KD stadi 2-Te diabetikët vërehet insuficiencë kardiake sistolike e diastolike me dilatacion dhe fraksion ejeksioni të ulur, në mungesë të koronaropative, valvulopative dhe HTA së pakontrolluar, megjithëse koronaropatia dhe HTA mund të luajnë një rol të vogël. Infarkti i miokardit dhe hipertensioni i pakontrolluar nuk duhet të jenë të pranishëm.

KD stadi 3-Te diabetikët me komplikacione mikrovaskulare dhe/ose infeksion mikrobial dhe/ose HTA, por pa koronaropati, vërehet insuficienca kardiake sistolike dhe/ose diastolike. HTA, mikroangiopatia, dhe sëmundja kardiake virale me ose pa miokardit mund të jenë faktorë favorizues.

KD stadi 4-Kur IKK lidhet me infarkt, isheminë ose rimodelimin, përdoret termi “insuficiencë kardiake e lidhur me diabetin” ose KD tip 4.<sup>177</sup>

#### **6.4 DM2 dhe IKK - mortaliteti dhe morbiditeti.**

IKK ishte shkak madhor i hospitalizimeve në pacientët me DM2 në studimin DIABHYCAR.<sup>161</sup> Nga ana tjetër DM2 rriste riskun e hospitalizimeve në pacientët me IKK në studimin BEST.<sup>167</sup> Në studimin MERIT- HF, pacientët me IKK dhe DM2 kishin një hospitalizim një vjeçar prej 31 % krahasuar me 24% për ata pa DM2.<sup>169</sup> Në studimin DIABHYCAR kombinimi i IKK dhe DM2 rezultoi në dymbëdhjetë herë rritje në mortalitet krahasuar me pacientët me DM2 pa IKK (36 përkundrejt 3%).<sup>161</sup> Studimi SOLVD raportoi DM2 si prediktor të pavarur mortaliteti kryesisht në IK ishemi.<sup>168,169</sup> Gjithashtu studimet DIAMOND dhe CHARM e raportuan DM2 si prediktor mortaliteti i pavarur, pavarësisht etiologjisë.<sup>170,171</sup>

### **7. Aritmitë ; fibrilacioni atrial (FA) dhe vdekja e papritur në DM2**

#### **7.1 DM2 dhe FA.**

Individët me FA janë në risk të rritur për insulte cerebrale dhe e kanë dyfish riskun e vdekjes nga SKV sesa personat me ritëm sinusal.<sup>172,173</sup> DM2 është i shpeshtë tek pacientët me FA. Studimet në komunitet tregojnë prezencën e DM2 në 13 % te pacientëve me

FA.<sup>174</sup> DM2 dhe FA ndajnë të njëjtët antecedente siç janë HTA, ateroskleroza dhe obeziteti; megjithatë akoma nuk është përcaktuar mirë roli i pavarur i DM2 si faktor risku për FA. Në një studim recent ku u përfshinë 11140 pacientë diabetike u pa se FA është shumë i shpeshtë në DM2 dhe u tregua që kur DM2 dhe FA bashkë-ekzistojnë ka një risk të konsiderueshëm më të lartë për mortalitet nga të gjitha shkaqet, vdekje kardiovaskulare, insult cerebral dhe insuficiencë kardiake.<sup>175</sup>

## **7.2. Vdekja kardiake e papritur dhe DM2.**

Vdekja kardiake e papritur numëron afërsisht rreth 50% të të gjitha vdekjeve kardiovaskulare. Shkaku i përmendur i vulnerabilitetit të rritur të substraktit elektrik tek diabetikët është akoma i paqartë dhe duket se është substrakt i disa faktorëve konkomitante: (i) okluzioni koronar akut me prezencë dhe shtrirje e SAK; (ii) fibroza miokardiale që çon në mbushje të dëmtuar të VM (ventrikulit të majtë)-disfunzioni diastolik dhe insuficienca kardiake sistolike ; (iii) sëmundja mikrovaskulare dhe nefropatia diabetike ; (iv) neuropatia autonome diabetike ; (v) anormalitë e përçimit elektrik në miokard që reflektohet si çrregullim repolarizimi dhe depolarizimi në EKG ; (vi) apnoe okstruktive e gjumit.<sup>176,181</sup> Hipoglicemia gjithashtu shkakton ndryshime elektrofiziologjike kardiake duke çuar në vdekje të papritur tek diabetikët.<sup>184</sup>

## **8. Menaxhimi i sëmundjeve kardiovaskulare tek pacientët me DM2.**

### **8.1 Trajtimi medikamentoz i DM2 dhe SKV.**

#### **8.1.1 Kontrolli i glukozës.**

Objektivi glicemik -Në përgjithësi është pranuar një vlerë e HbA1C <7.0. <sup>185-187,188,189</sup> Indikohet si objektiv HbA1C<7% për reduktimin e sëmundjes mikrovaskulare, por duke marrë në konsideratë nevojat individuale të pacientëve.<sup>185-187</sup> Objektiva më strikte të HbA1C (HbA1C 6.0-6.5 %) duhet të merren në konsideratë tek pacientët të caktuar me kohëzgjatje të shkurtër të sëmundjes, me pritshmëri të gjatë jetësore dhe pa SKV sinjifikante, nëse kjo mund të arrihet pa hipoglicemira dhe pa efekte të tjera anësore.<sup>188,189</sup>

Evidenca për një objektiv të HbA1C në lidhje me riskun makrovaskular është më pak imponues pjesërisht si pasojë e kompleksitetit kronik rrethues, natyrës progresive të DM2 dhe efektit të memorjes metabolike.<sup>187,188,190</sup> Në mënyrë ideale kontrolli i rreptë i glukozës duhet të nisë që në fazat e hershme të çrregullimit tek pacientët e rinj dhe pa sëmundje të mëparshme shoqëruese. Niveli i glukozës plazmatike esëll duhet të jetë <120mg/dL (<7.2mmol/L) dhe glukozë post prandiale <160-180mg/dL (<9-10 mmol/L) në bazë individuale. Ndërkohë që objektivi kryesor është normo ose pothuajse normoglicemia dhe përveç glicemisë esëll duhet të merret në konsideratë edhe glicemia 2



orë pas ngrënies pasi duket se ka një lidhje të rëndësishme midis glicemisë 2 orë pas ngrënies dhe riskut të ritur kardiovaskular.<sup>191-194</sup>

### 8.1.2 Agjentët që ulin glukozën

Trajtimi fillestar i DM2 duhet të përfshijë dietën reduktimin e peshës, aktivitetin fizik te cilat mund të cojnë në arritjen e targetit të HbA1C nëse pacienti ka komplaincë optimale.

Metformina është terapia e induar për fillimin e trajtimit ( në rast se nuk është e kundërindikuar) së bashku me ndërhyrjet ne stilin e jetës<sup>183</sup>.

Indikacionet e fillimit te insulinoterapisë tek diabetikët tip 2 janë:

Hiperglicemia severe gjatë pezantimit, me simptoma ( p.sh rënie në peshë) apo prani te ketonurisë. Gjithashtu konsiderohet terapia me insulin e kombinuar ose jo me hipoglicemiantë orale për pacintë me glicemi esëll >250mg/dl apo glicemi rastësore >300mg/dl , HbA1C >10% por pa ketonuri apoO humbje peshe.<sup>186</sup>

Disavantazhet e insulinoterapisë ne DM2 janë hipoglicemia dhe shtimi ne peshë.

Përsa i përket riskut kardiovaskular, është parë se insulina, pavarësisht nivelit te glicemisë, krahasuar me hipoglicemiantët oralë, nuk parandalon apo rrit eventet makrovaskulare adverse.<sup>189</sup>

Agjentët terapeutikë për menaxhimin e hiperglicemisë përfshihen në një nga grupet e mëposhtëme te paraqitura ne Tabelën 2.

Tabela 2. Agjentët hipoglicemiantë

Burimi i informacionit: marrë nga udhërrëfyesit e diabetit, prediabetit dhe sëmundjes kardiovaskulare nga ESC në bashkëpunim me EASD,2013.

Klasa medikamentoze	Efektet	Ndyshimet në peshë	Hipoglicemia (monoterapi)	Komente
Metformin	Insulin sintetizuesit (inhibim i glukoneogjenezën)	Neutral/humbje	Jo	Efekte anësore gastro-intestinale, acidozë laktike, Defiçit i B12.  Kurndërindikacionet, eGRF e ulur, hipoksi, dehidrim
Sulphonylurea	Insulin provider (stimulim të sekretimit të insulinës)	Rritje	Po	Alergji  Risk për hipoglicemi dhe shtim në peshë

Meglitinides	Insulin provider	Rritje	Po	Dozim frekuent Risk për hipoglicemi
Alfa-glukosidazë inhibitor	inhibitor të absorbimit të glukozës	Neutrale	Jo	Efekte anësore gastro-intestinale Dozim frekuent
Pioglitazone	Insulin sensitizer (rrit sensitivitetin e insulinës)	Rritje	Jo	IKK, edema, fraktura, kancer i vezikës urinare
GLP-I agonist	Insulin provider	Ulje	Jo	Efekte anësore gastrp-intestinale Pankreatit Injektabel
DPP-4 inhibitor	Insulin provider	Neutrale	Jo	Pankreatit
Insulin	Insulin provider	Rritje	Po	Injektabel Risku I hipoglicemisë dhe rritje në peshë
SGLT2 inhibitors	Bllok renal i absorbimit të glukozës në tubulin proximal	Ulje	Jo	Infeksione të traktit urinar

Në DM2 metformina është linja e parë e trajtimit sidomos në pacientët mbipeshë.<sup>195</sup> Kufizimi i përdorimit të metforminës është rreziku i acidozës laktike, sidomos në pacientët me dëmtim të funksionit renal dhe hepatic, dhe kur eGRFe vlerësuar (eGRF) është < 50mL/min, Metformina është e kundërindikuar.<sup>198</sup>

## 8.2 Menaxhimi i dislipidemisë tek DM2.

Ekzistojnë të dhëna të mjaftueshme që shpjegojnë mekanizmin e veprimit dhe efikasitetin e statinave në parandalimin e sëmundjeve kardiovaskulare në DM2. Përfitimet e terapisë me statina në uljen e LDL dhe reduktimin e ngjarjeve kardiovaskulare lidhen me një reduktim absolut të LDL duke patur parasysh edhe lidhjen pozitive ndërmjet LDL dhe riskut për SKV, dhe është parë që kjo fillon për një LDL <100mg/dl (2.6 mmo/L).<sup>206</sup>

Pacientët që vuajnë nga DM2 me një LDL target mbeten të ekspozuar ndaj riskut të lartë për SKV,<sup>207</sup> dhe ky risk rezidual është i lidhur me shumë faktorë, përfshirë rritjen e TG, uljen e HDL, dhe rritjen e pjesëzave LDL dense. Meta-analiza të shumta kanë konfirmuar përfitimet klinike të fibrave në eventet e sëmundjeve kardiovaskulare por jo në

mortalitetin kardiovaskular. Efektet janë kryesisht të lidhura me përmirësimin e trigliceridemisë.<sup>209</sup>

Studimi CARDS (The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), vlerëson përfitimet e statinave në pacientët me DM2 dhe që kanë të paktën një faktor risku që e bashkëshoqëron diabetin ; HTA, duhanpirje, retinopati apo albuminuri<sup>210</sup>.

Është raportuar që statinat janë të sigurta dhe tolerohen mirë. Frekuenca e efekteve anësore, me përjashtim të simptomave muskulare, është e rrallë.<sup>211</sup> Nga një meta-analizë që përfshiu 91.140 pjesëmarrës u raportua se terapia me statina shoqërohet me një risk për instalimin e DM2, i cili rritet me moshën.<sup>212</sup> Por FDA, akoma konsideron që risku i vogël i zhvillimit të DM2, tejkalohe nga reduktimi i ngjarjeve kardiovaskulare.<sup>214</sup>

### **8.3 Menaxhimi i uljes e presionit te gjakut tek DM2.**

Qëllimi kryesor kur trajtohet hipertensioni tek pacientët diabetikë është ulja e presionit të gjakut nën 140/85 mmHg. Për arritjen e këtij qëllimi në shumicën e pacientëve nevojitet terapi e kombinuar antihipertensive. Në pacientët me HTA dhe nefropati me proteinuri të dukshme, kërkohet një nivel akoma më i ulur i presionit të gjakut (<130/80 mmHg) nëse kjo tolerohet nga pacienti. Të gjithë agjentët antihipertensive mund të përdoren, por evidencat mbështesin fuqishëm përdorimin e një inhibitori të RAAS (ACE-I/ARB) në prani të proteinurisë. Duhet patur parasysh që shumë pacientë diabetikë nuk e arrijnë objektivin e rekomanduar të presionit të gjakut.<sup>196</sup> Është e rëndësishme të dihet gjithashtu se në kontrast me atë që thuhet për kontrollin glicemik apo statinat,<sup>188</sup> nuk ka efekt memorje apo trashëgimie antihipertensive.<sup>152</sup>

Trajtimi medikamentoz- Duket se bllokimi i sistemit reninë-angiotensin-aldosteron nëpërmjet ACE-I (inhibitorit të enzimës konvertuese të angiotensinës) apo ARB (bllokuesi i receptorit të angiotensinës) ka një vlerë të rëndësishme sidomos në trajtimin e HTA tek pacientët diabetikë me risk të lartë për SKV.<sup>196,200</sup> Evidencat mbështesin gjithashtu përdorimin e ACE-I sesa bllokuesit e kanaleve të kalçiumit si terapi fillestare kur synohet të parandalohet apo të vonohet dukuria e mikroalbuminurisë në pacientët hipertensivë me DM2.<sup>203</sup> Është parë gjithashtu se përdorimi i thiazidikeve dhe beta bllokuese është i lidhur me një risk të rritur për të zhvilluar DM2, krahasuar me përdorimin e kaçiblokuese apo të inhibitorëve të SRRAS.<sup>200</sup> Observimi i bërë nga UKPDS tregon se efektet metabolike negative mund të jenë më pak të rëndësishme kur trajtojmë HTA në pacientë me DM2, të paktën përsa i përket komplikacioneve makrovaskulare.<sup>201</sup> Kështu, medikamentet me efekte metabolike negative, sidomos kombinimi i një diuretiku me një beta-blokues duhet shmangur si linjë e parë trajtimi në pacientët me HTA dhe sindromë metabolike; objektivi i uljes së HTA duket më i rëndësishëm sesa alterimet minore të statusit metabolik në pacientët me DM2 të njohur. Në mungesë të komorbiditetit kardiak, beta bllokuesi nuk është trajtim i linjës së parë për HTA.<sup>200,201</sup> Kontrolli i mirë i HTA zakonisht kërkon terapi të kombinuar me një inhibitor të RAAS me një kalçiblokues ose një diuretik.<sup>202</sup>

## 8.4 Menaxhimi i SAK në DM2.

### Kontrolli i glukozës në SAK

Nivelet e larta të glukozës plazmatike në SAK lidhen me një prognozë më serioze tek pacientët me DM2 sesa tek ata pa DM2.<sup>215-219</sup> Hiperglicemia mund të lidhet me çrregullime të mëparëshme të padiagnostikuara por edhe me çlirimin e induktuar nga stresi të katekolaminave, përqendrimin e FFA, uljen e prodhimit të insulinës dhe rritjen e IR dhe glikogjenolizës,<sup>140</sup> me impakt negativ në metabolizmin dhe funksionin e miokardit. Modulimi metabolik me infuzionet glukozë-insulin-potasium (GIK) pavarësisht prezencës së DM2 ose glicemisë plazmatike, bazohet në supozimin që rritja e kaliumit intraqelizor stabilizon kardiomiocitin dhe lehtëson transportin e glukozës në qelizë.<sup>220</sup> Përfitime të tjera të mundshme janë : ulja e betaoksidimit të FFA, përmirësimi i përdorimit të glukozës si burim energjetik, përmirësim i funksionit endotelial dhe fibrinolizës.<sup>140</sup>

### 8.4.1 Kontrolli glicemik.

Pacientët me DM2 dhe IAM do të përfitojnë nga kontrolli i glicemisë nëse hiperglicemia është sinjifikante (180 mg/dL ose 10 mmol/L). Përafrimi i vlerave normoglicemike me synim jo shumë strikt tek ata që kanë komorbiditete severe, është një qëllim i arsyeshëm, por vlerat ekzakte ende nuk janë përcaktuar. Infuzionet e insulinës janë mënyra më efëiente për kontrollin e shpejtë të glukozës, sipas studimit DIGAMI 1.<sup>221,222</sup> Disa studime sugjerojnë se ekziston një lidhje në formë J ose U midis glicemisë dhe prognozës,<sup>218</sup> duke patur parasysh që hipoglicemia është e pafavorshme për prognozën ashtu si dhe hiperglicemia. Mekanizmat kompensatorë të nxitur nga hipoglicemia si psh çlirimi i katekolaminave mund të agravojë isheminë e miokardit dhe të provokojë aritmi.<sup>224</sup> Ky përfundim mund të jetë rezultat i rritjes së glicemisë plazmatike ose efektit negativ të mbingarkesës së likideve të shkaktuar nga infuzionet GIK. Studimi IMMEDIATE (The Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care), që randomizoi pacientët pas një kohe mesatare rreth 90 minuta të dyshimit të SAK në administrimin e GIK në shërbimin e urgjencës jashtë spitalit ose placebo, tregoi reduktim të arrestit kardiak dhe mortalitetit spitalor por nuk pati efekt në endpoint-in primar ; progresionin e sindromit koronar akut në IM brenda 24 orëve.<sup>225</sup>

### 8.4.2 Revaskularizimi

-Çereku i procedurave revaskularizuese miokardiale janë bërë në pacientët diabetikë. Revaskularizimi në këta pacientë është sfiduese nga prania e përfshirjes difuze aterosklerotike të enëve epikardiale, nga një prirje më të lartë për ristenozë pas PCI, okluzionit të grafitit venoz pas by-pass-it (CABG) si dhe progresionit të vazhdueshëm aterosklerotik që çon në ristenozë.<sup>225</sup>

CABG kundrejt PCI në pacientët diabetike

Sipas udhërrëfyesve ekzistues, rekomandohen dy metoda reperfuzionese koronare (CABG dhe PCI) në situata specifike klinike në varesi të situatës. Kështu në ACCF/AHA 2011 thuhet se CABG është trajtimi i preferuar për : LCMA, sëmundjen e të treja vazave koronare (LAD, LCX dhe RCA), sëmundjen difuze ku trajtimi me PCI nuk jep rezultate, në pacientët me risk të lartë siç janë ata me disfunkcion sever ventrikular (si p.sh fraksion i ulët i ejeksionit) ose diabet. Kjo është përforcuar gjithashtu në udhërrëfyesin e AACF/AHA për menaxhimin e UA/NSTEMI dhe në udhërrëfyesin e ESC, në të cilat rekomandohet CABG për pacientët me DM2, veçanërisht kur kemi prezente sëmundje multivazale.<sup>226</sup> Nga studime të shumta u konkludua se megjithëse PCI është një trajtim potent në pacientët me më pak leziona komplekse, CABG duhet të jetë zgjedhja revaskularizuese tek pacientët me sëmundje multivazale, sidomos tek DM2.<sup>133</sup> Në studimin BARI 2D<sup>228</sup> (Bypass angioplasty Revascularisation Investigation 2 Diabetes), u krahasua revaskularizimi miokardial qoftë me PCI apo me CABG, kundrejt trajtimit medikamentoz optimal në pacientët diabetikë. Në përgjithësi, përveç rasteve të mëposhtme si stenoza >50 % e arteries koronare kryesore të majtë, stenoza proximale e LAD apo sëmundjes tre-vazale me dëmtim të funksionit të VM, revaskularizimi i miokardit në pacientët me DM2 nuk e përmirësonte mbijetesën krahasuar me trajtimin medikamentoz optimal.<sup>133</sup> Këtu janë përjashtuar rastet kur është kërkuar revaskularizim i menjëhershëm ose me stenoza të arteries kryesore të majtë, ratet kur niveli i kreatininës ishte >2 mg/dl (>177mmol/l), HbA1C >13.0%, IKK NYHA III-IV apo nëse pacientët i janë nënshtruar procedurës së PCI /CABG në 12 muajt e fundit. Analiza më të hollësishme treguan se CABG ishte një strategji kosto-efektive e krahasuar me PCI.<sup>229,230</sup> Terapia antitrombotike në pacientët diabetikë që do të nënshtrohen revaskularizimit koronar për anginë të qëndrueshme apo për sindrom koronar akut, nuk ka ndryshim nga ajo e pacientëve pa DM2.<sup>231</sup> Në pacientët diabetikë me STEMI preferohet PCI primare në vend të trombolizës në rast se bëhet brenda limiteve kohore të përcaktuara.<sup>234</sup> Në pacientët diabetikë që janë subjekt i PCI preferohet DES (drug-eluting stent) sesa BMS (bare-metal stent) për të reduktuar riskun e enëve target të revaskularizuara.<sup>235</sup> Duhet të monitorohet me kujdes funksioni renal tek pacientët diabetikë nën mjekim me metforminë që i nënshtrohen angiografisë koronare/PCI për shkak të acidozës laktike të mundshme. Nëse funksioni renal në këto raste është i alteruar atëherë duhet të ndërpritet metformina për rreth 48 orë ose deri kur niveli i funksionit renal të rikthehet në nivelin fillestar.<sup>227</sup>

#### **8.4.3 Menaxhimi i pacientëve me DM2 dhe SAK të qëndrueshme dhe të paqëndrueshme**

Tabela 3. Mjekimi dhe menaxhimi i SAK tek DM2.

Burimi i informacionit : marrë nga udhërrëfyesit e diabetit, prediabetit dhe sëmundjes kardiovaskulare nga ESC në bashkëpunim me EASD,2013.

Rekomandimet	Klasa <sup>a</sup>	Niveli <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
--------------	--------------------	---------------------	-------------------

Në të gjithë të sëmurët me SKV duhet të investigohet për çrregullime të metabolizmit të glukozës	I	A	140,215
Beta-blokuesit duhet të merren në konsideratë për të ulur morbiditetin dhe mortalitetin në pacientët me DM2 dhe SKA (sindrom koronar akut)	IIa	B	241,245
ACE-I ose ARBs indikohen në pacientët me DM2 dhe SAK për të reduktuar riskun për evente kardiovaskulare	I	A	240,241
Terapia me statina indikohet në pacientët me DM2 dhe SAK për të reduktuar riskun për evente kardiovaskulare	I	A	205
Aspirina indikohet në pacientët me DM dhe SAK për të reduktuar riskun për evente kardiovaskulare	I	A	237
Inhibitorët e receptorëve trombocitarë P2Y <sub>12</sub> rekomandohen në pacientët me DM2 dhe SAK si terapi shtesë me aspirinën	I	A	238,239
Kontrolli glicemik i bazuar në përdorimin e insulinës duhet të konsiderohet në pacientët me SAK dhe hiperglicemi sinjifikante (>180mg/dl) me target të adaptuar në varësi të komorbiditeteve	IIa	C	225
Kontrolli glicemik, që mund të arrihet nëpërmjet agjentëve të ndryshëm ulës të glukozës, duhet konsideruar në pacientët me DM2 dhe SAK	IIa	B	195

<sup>a</sup> Klasa e rekomandimit

<sup>b</sup> Niveli i evidencës

<sup>c</sup> Refereca që suporton nivelin e evidencës

## Antiagregantët dhe antitrombotikët

Nuk rekomandohet terapia antiagregante me aspirinë në pacientët me risk të ulur kardiovaskular, e kofirmuar kjo nga (Fifth Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on CVD Prevention).<sup>33</sup> Nuk ka asnjë arsye të dukshme për të trajtuar pacientët diabetikë me sëmundje kardiovaskulare ndryshe nga pacientët jo diabetike dhe aspirina në dozë të ulët rekomandohet të jepet në mënyrë uniforme si për trajtimin akut të sindromave ishemike ashtu edhe parandalimin sekondar të tyre<sup>237</sup>. Bllokuesi i receptorit P2Y<sub>12</sub>-(Clopidogreli), siguron një alternativë të vlefshme për pacientët me intolerancë ndaj aspirinës apo pacientët me sëmundje periferike vaskulare simptomatike pasi ai ka indikacione të gjëra në prevenimin sekondar afatgjatë të ngjashëm me aspirinën.<sup>238,239</sup> Për më tepër, clopidogreli (75 mg/ ditë ) siguron efekte shitesë kardioprotektore kur kombinohet me aspirinën në doza të vogla (75 -160 mg/ditë) në pacientët me SAK dhe në ata që i nënshtrohen PCI.<sup>276</sup> Rekomandohet një bllokues i receptorit P2Y<sub>12</sub> në pacientët me DM2 dhe SAK për 1 vit, si dhe tek ata subjekte që i nënshtrohen PCI-së (kohëzgjatja varet nga tipi i stentit).<sup>238,13</sup>

Bllokuesit e sistemit reninë- angiotensinë- aldosterone. Në pacientët me DM2, me fraksion ejeksioni të VM 40%, me HTA ose me sëmundje renale kronike,<sup>240,242</sup> trajtimi me ACE-I ose ARB duhet filluar gjatë shtrimit në spital për sindrom koronar akut dhe të vazhdohet të konsiderohet në të gjithë pacientët me STEMI<sup>252</sup>. Gjithashtu ky trajtim rekomandohet tek pacientët me SAK të qëndrueshëm.<sup>241</sup>

Beta-bllokuesit- lehtësojnë simptomat e ishemisë së miokardit (angina pectoris) në pacientët me SAK të qëndrueshëm dhe mund të kenë përfitime prognostike.<sup>241</sup> Beta-bllokuesit janë efektivë në përmirësimin e prognozës së pacientëve post-IM me DM2 duke reduktuar mundësinë e reinfarkteve, vdekjes së papritur dhe aritmive.<sup>245</sup> Beta-bllokuesit mund të kenë efekte metabolike negative p.sh. duke rritur IR dhe maskuar kështu simptomat e hypoglicemisë, por duket se ka diferencë midis beta1-antagonistëve jvazodilatorë (si metoprololi dhe atenololi) dhe beta-bllokuesve me veti vazodilatore si β/a-adrenobllokuesit (carvedilol dhe labetalol) dhe β1-bllokuesit me modulim të sintezës së NO (nebivololi). Këto të fundit janë vlerësuar të kenë një profil glukometabolik më të mirë, dhe efektet pozitive të tyre dhe të të gjithë betablokuesve, në prognozë i tejkalojnë efektet negative glikometabolike.<sup>246</sup>

Nitratet dhe kalçibllokuesit : Kalçibllokuesit janë eficientë në lehtësimin e simptomave iskemike dhe verapamili dhe diltiazemi mund të parandalojnë reinfarktët dhe vdekjen.<sup>240,243</sup>

Ivabradina : Ajo mund të përdoret në sindromin koronar akut pa ngritje të segmentit ST në rast intolerance ndaj betablokuesve ose reduktimit të pamjaftueshëm të frekuencës kardiake pavarësisht dozës maksimale të betablokuesit.<sup>241</sup> Frekuenca kardiake e lartë është e lidhur me një prognozë më të keqe në pacientët me DM2<sup>247</sup> dhe ivabradina është efektive në parandalimin e anginës në këta pacientë pa shqetësimin e sigurisë apo efekteve negative në metabolizmin e glukozës.<sup>248</sup>

## 8.5 Menazhimi i IKK në DM2

Agjentët më të rëndësishëm farmakologjikë për trajtimin e të gjithë pacientëve me IKK, duke futur dhe pacientët diabetikë përfshijnë tre antagonistë neurohormonalë : një ACE-I ose ARB pasi përmirësojnë simptomat dhe reduktojnë mortalitetin,<sup>252</sup> dhe në rastet me intolerancë ndaj ACE-I mund të përdoret një ARB;<sup>253,254</sup> një beta-blokues duhet të shtohet në të gjithë pacientët me ulje të fuksionit sistolik (EF<40 %) ; dhe një antagonist i receptorëve mineralokortikoid (MRA) me dozë të ulët për të gjithë pacientët me simptoma persistente të IKK dhe EF ≤35% pavarësisht trajtimit me ACE-I dhe një beta-blokues, për të reduktuar riskun e hospitalizimeve dhe të vdekjeve të parakohshme.<sup>258</sup> Beta-blokuesi është parë që redukton hospitalizimet për IKK si tek diabetikët ashtu edhe tek jo diabetikët.<sup>249,250</sup> Zakonisht këta kombinohen me një diuretik për të lehtësuar kongestionin. Më shumë rekomandohen diuretikët e ansës sesa tiazidikët pasi është parë se këta të fundit promovojnë hipergliceminë. Gjithashtu mund të shtohet si suplement edhe ivabradina.<sup>248</sup>

## 8.6 Menaxhimi i aritmive në pacientët me DM2.

Antikoagulimi oral me VKAs apo një NOAC (psh dabigatran, rivaroxaban ose apixaban) është i rekomanduar në pacientët diabetikë me FA (paroksizmal dhe persistent) nëse nuk ka kundërindikacion.<sup>13</sup>

## 9. Parandalimi i sëmundjes kardiovaskulare në pacientët diabetike

### 9.1. Stili i jetesës

ADA dhe EASD kanë nxjerrë një përfundim të përbashkët shkencor mbi menaxhimin e stilit të jetesës (ku përfshihen ushqimi i shëndetshëm, aktiviteti fizik dhe lënia e duhanit) si masë e parë në parandalimin/ menaxhimin e DM2 me objektiv uljen e peshës trupore dhe reduktimin e riskut KV.<sup>13</sup> Dieta dhe këshillimi dietologjik janë shumë të rëndësishme në prevenimin dhe menaxhimin e pacientëve me DM2. Ndërhyrjet dietike të rekomanduara nga EASD (Diabetes and Nutrition Study Group) theksojnë se marrjet adekuate të frutave, perimeve, drithërat të plota dhe proteinat me indeks të ulët të yndyrnave janë më të rëndësishme sesa dietat fikse. Rekomandohet që për prevenimin e DM2 dhe kontroll të tij, marrja totale e yndyrnave duhet të jetë <35%, yndyrna të saturuara <19% dhe yndyrna të monosaturuara >10% të energjisë totale.<sup>261</sup> Rekomandohet që marrja e fibrave duhet të jetë >40g/d (ose 20g/1000Kkal/ditë) dhe për personat obezë dhe DM2 duhet dietë me indeks të ulur energjistik.<sup>255</sup> Aktiviteti fizik i moderuar apo i rëndë që konsiston në kryerjen e ushtrimeve fizike >150min/javë për prevenimin dhe kontrollin e DM2 dhe prevenimin e sëmundjeve kardiovaskulare në pacientët diabetikë. Rekomandohen ushtrimet aerobike dhe ushtrimet e rezistencës, apo kombinimi i të dyjve për një rezultat më të mirë.<sup>256</sup> Duhanpirja rrit riskun për DM2, SAK



dhe vdekje premature, prandaj duhet të shmanget, ndërkohë që lënia e duhanit gjithashtu redukton riskun KV.<sup>126</sup> Diabetikëve duhanpirës duhet ti ofrohet një program i strukturuar për lënien e duhanit ku përfshihet supporti farmakologjik si p.sh buprion apo vareniclinë nëse nevojitet. Instruksionet e detajuara për lënien e duhanit duhet të jepen sipas parimit të “5A”, sikurse edhe është përpunuar nga udhërrëfyesit e Joint European prevention 2012.<sup>33</sup>

Tabela 4. Strategjitë e “pesë A-ve” për lënien e duhanit.

Burimi i informacionit: marrë nga udhërrëfyesit e diabetit, prediabetit dhe sëmundjes kardiovaskulare nga ESC në bashkëpunim me EASD,2013

A-Ask (pyet)	Pyet sistematikisht rreth statusit të duhanpirjes në çdo takim mjekësor
A-Advise (këshillo)	Nxit në mënyrë të paevokueshme lënien e duhanit tek duhanpirësit
A-Assess (vlerëso)	Përcakto shkallën e varësisë së duhanit dhe gadishmërinë e lënies së duhanit.
A-Assist (asisto)	Rënie dakort për një strategji lënie të duhanit, duke përfshirë vendosjen e një date lënie, këshillim psikologjik i sjelljes dhe suport farmakologjik.
A-Arrange (organizo)	Organizo një skedulim për ndjekje/follow-up

**Bazuar në çfarë është përmendur në materialin teorik të mësipërm, dhe duke parë numrin në rritje të pacientëve diabetikë tip2 që paraqiten me komplikacione kardivaskulare pranë qendrave mjekësore e spitale, duke i shtuar kosto si pacientit ashtu edhe shtetit, ne vendosëm të ndërmarrim këtë studim ku u përqëndruam kryesisht tek Sëmundja e Arterieve Koronare si dhe faktorët e riskut që ndikojnë në prognozë, morbiditetet dhe mortalitetet.**

## **KAPITULLI II**

### **2.1 Qëllimi i studimit**

Në këtë studim synojmë të vlerësojmë korelacionin midis DM2 dhe sëmundjeve kardivaskulare. Ky informacion do japë ndihmesë për mjekët që shërbejnë në kujdesin parësor e dytësor, si mjeku i familjes dhe specialistët pasi diabeti dhe sëmundja kardiake bashkë-ekzistojnë dhe ndikojnë në prognozën e njëra-tjetrës në mënyrë shumë sinjifikante. Nëpërmjet këtij studimi, personeli shëndetësor do mundë të trajtojë sa më herët DM2 apo çrregullime të tjera të metabolizmit të glukozës si IR dhe IGF me qëllim :

- Parandalimin e komplikacioneve mikro dhe makrovaskulare të DM2 ;
- Mjekimin adekuat me terapi si të DM2 ashtu edhe të patologjive kardiake specifike ;
- Parandalimin primar dhe sekondar nëpërmjet ndërhyrjes në stilin e jetesës (obezitet, aktivitet fizik, duhanpirje, dietë) ;
- Referimin në kohë tek specialisti për ndërhyrje apo trajtim specifik ;
- Monitorim dhe ndjekje afatgjatë të të sëmurëve.

### **2.2 OBJEKTIVAT E STUDIMIT**

#### **Objektivat primare**

Lidhja midis dislipidemisë në të sëmurët me DM2 dhe SAK.

Lidhja midis DM 2 dhe gravitetit të SAK.

Lidhja midis DM2 dhe HTA.

Lidhja midis DM2 dhe IKK.

Prevalenca e disfunkcionit diastolik në pacientët me DM2.

Lidhja midis DM2, SAK dhe IKK.

Lidhja midis DM2, HTA dhe IKK

Lidhja midis DM2 dhe FA

### **Objektivat sekondare**

Lidhja midis karakteristikave të stilit të jetës tek pacientët me DM2 dhe SAK

- a. Lidhja midis BMI dhe DM2 tek pacientët me SAK.
- b. Lidhja midis perimetrit abdominal dhe gravitetit të SAK.
- c. Lidhja midis perimetrit të vithevedhe gravitetit të SAK.
- d. Korelacioni midis duhanpirjes dhe DM2 tek personat me SAK.
- e. Korelacioni midis aktivitetit fizik dhe DM2 tek personat me SAK.

Korelacioni i DM2 dhe IKK tek midis diabetikët nën insulinoterapi.

Korelacioni i DM2 dhe SAK tek diabetikët nën insulinoterapi.

Dallimet gjinore në DM2 dhe SAK.

Korelacioni midis gjinisë tek DM2, SAK dhe IKK.

Dallimet e grup-moshës në diabetikët me SAK.

Korelacioni midis të dhënave socio-demografike tek DM2 dhe SAK.

## **METODOLOGJIA**

**Tipi (lloji) i studimit:** Ky ishte një studim i tipit rast-seri, i cili konsistoi në rekrutimin e një numri (serie) rastesh klinike të hospitalizuar në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, Tiranë.

Periudha e studimit: Ky studim u realizua gjatë periudhës kohore 2011 –2014.

### **Popullata në studim**

Në studim u përfshinë 227 pacientë të shtruar në Klinikën II të Kardiologjisë dhe Reanimacioni i Kardiologjisë, Në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” Tiranë. 172 pacientë ishin me DM2 dhe sëmundje kardiake, kurse 55 pacientë të diagnostikuar me probleme kardiake por pa DM2, që u përdorën si grup kontrolli. Diagnoza e shtrimit konsistonte në praninë e sëmundjes së diabetit melitus tip 2 dhe të sëmundjes kardiovaskulare, kryesisht sëmundjes së arterieve koronare. Kriteret diagnostike u parashtruan në përputhje me protokollet dhe standardet bashkëkohore të përcaktimit (diagnostikimit) të këtyre patologjive.

Krahas përcaktimit të diagnozës në shtrim, pacientëve iu mundësua një vlerësim i detajuar klinik dhe biokimik (detajet e hollësishme paraqiten më poshtë në rubrikën “Mbledhja e të dhënave”).

### **Mbledhja e të dhënave**

Të gjithë pacientët i’u nënshtruan një ekzaminimi të detajuar klinik.

Gjithashtu, pacientëve dhe/ose familjarëve të tyre i’u administrua edhe një pyetësor i strukturuar për vlerësimin e karakteristikave social-demografike, ku u përfshinë moshë, gjinia, raca, niveli i arsimimit, punësimi si dhe faktorëve të lidhur me stilin/mënyrën e jetesës.

Parametrat klinikë konsistuan në vlerësimin e gjëndjes së përgjithshme, si dhe në përcaktimin specifik të diabetit melitus tip 2 dhe të sëmundjes së arteries koronare.

Ekzaminimi fizik konsistoi në matjen e presionit arterial (në kampionin përfaqësues të popullatës), ku me hipertension arterial u përcaktuan ato pacientë me tension sistolik të gjakut  $\geq 140$  mmHg dhe/ose me tension diastolik të gjakut  $\geq 90$  mmHg si dhe ato pacientë që merrnin medikamente për hipertension (Chobanian et al, 2003).

Pacientëve iu matën treguesit antropometrikë si pesha, gjatësia, që u përdorën për përcaktimin e BMI, si dhe u mat perimetri i vitheve dhe i abdomenit). Sipas udhëzimeve standarde mbipesha është përcaktuar si BMI i barabartë ose më i madh se 25.0 kg/m<sup>2</sup> dhe obeziteti është përcaktuar si BMI > 29.9 kg / m<sup>2</sup>. Për përcaktimin e obezitetit përdorëm Indeks të Masës Trupore (BMI), vlerë që rezulton nga raporti i peshës së subjektit (në kilogramë) me katrorin e gjatësisë së tij (e shprehur në metra). Në bazë të vlerës së BMI-së u bë kategorizimi në përputhje me kriteret e Organizatës Botërore të Shëndetësisë ; nënpeshë < 18.5 kg/m<sup>2</sup> ; normal < 25 kg/m<sup>2</sup> ; mbipeshë 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> ; obezë  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Gjithashtu u përcaktua raporti bel/vithe(këllqe) në tre kategori ; me risk të ulët, të mesëm dhe të lartë.

Të dhënat e ekzaminimeve si EKG, prova ushtrimore, ekokardiografia, koronarografia, janë marrë nga kartela klinike të tyre. Janë parë vlerat e profilit lipidik, si: niveli i kolesterolit total, i triglicerideve, i LDL, HDL, si dhe vlerat e glicemisë esëll dhe pas 2 orë pas ngrënies , HbA1C. Gjithashtu u matën enzimat kardiake si CK, CKMB dhe Troponina I.

Përcaktimi i statusit të diabetit mellitus. Përcaktimi i diabetit mellitus u bë në bazë të diagnozës së mëparshme me DM2 nën mjekim me hipoglicemiantë oralë apo nën insulinoterapi si dhe sipas vlerave laboratorike të glicemive dhe HbA1C sipas ADA.

Karakteristikat demografike

- Moshë: variabël numerik,
- Gjinia: variabël dikotomik/binar (meshkuj vs. femra).

Karakteristikat klinike:

- HTA
- IKK
- SAK
- Dislipidemia
- FA

Karakteristikat social-ekonomike:

- ✓ Niveli i edukimit: variabël ordinal (i ulët, i mesëm, i lartë),
- ✓ Gjendja e punësimit: variabël nominal (punësuar, papunë, invalid, pension),
- ✓ Niveli i edukimit: variabël ordinal (i ulët, i mesëm, i lartë).

Faktorët e lidhur me stilin/mënyrën e jetesës:

- Duhanpirja: variabël dikotomik/binar (jo vs. po),
- Treguesi i masës trupore,
- Perimetri i belit,
- Perimetri i këllqeve/vitheve,
- Aktiviteti fizik: variabël ordinal (i lehtë, mesatar, shumë).

### **Kriteret përfshirëse në këtë studim**

Në studim u përfshinë të gjithë të sëmurët të dyshuar apo konfirmuar me SAK dhe me çregullime të metabolizmit të glukozës apo DM2 të njohur më parë. Gjithashtu u përfshi në studim një grup kontrolli që përbëhej nga të sëmurë kardiakë( suspekt apo i diagnostikuar me SAK) por pa DM2. Përzgjedhja e pacientëve ishte ratësore dhe gjatë një periudhe 6 mujore.

### **Kriteret përjashtuese të studimit**

Pacientët që nuk përmbushnin kriteret e mësipërme, u përjashtuan nga studimi. Gjithashtu u përjashtuan pacientët me SRK me creatinemi > 2.5 dhe pacientët me kundërrindikacion për të kryer koronarografinë si pasojë e riskut të lartë hemoragjik.

### **Aspekte Etike të punimit**

Për sa i përket aspektit etik të këtij punimi, shefat e shërbimit (shefi i reanimacionit të kardiologjisë dhe ai Klinikës II të kardiologjisë), janë informuar për qëllimin e studimit dhe arsyen për të cilin po zhvillohej ky studim. Pjesmarrësit u siguruan se, do të ruhej anonimiteti dhe konfidencialiteti si, parimet bazë të etikës në një kërkim shkencor. Proçesi i vendosjes së marrëdhënies në studim u krye në dy forma;

Së pari u vendos një kontakt shpjegimi me dy përfaqësuesit e pavioneve të shërbimeve për sqarimin dhe detajimin e proçesit.

Së dyti u realizua leximi i kartelave të pacientëve për të përfutur të dhënat laboratorike të testimeve të ndryshme.

Asnjë e dhënë e identifikimit personal nuk është publikuar dhe të gjitha të dhënat janë përdorur vetëm për efekt studimi. Të gjitha të dhënat ruhen me përgjegjshmëri të plotë dhe nuk do përdoren për asnjë qëllim tjetër që nuk ka lidhje me këtë studim.

### **Analiza statistikore**

Të dhënat e sintetizuara u paraqitën në formë frekuencash dhe përqindjesh (për variablat kategorike) dhe në formë mesataresh aritmetike dhe deviacioni standard (për variablat numerike).

Krahasimi i proporcioneve (përqindjeve) për variablat kategorike u vlerësua përmes testit  $\chi^2$  (hi-katror) dhe testit ekzakt të Fisherit. Në këtë mënyrë, u krahasua shpërndarja e karakteristikave social-demografike (gjinia, niveli i edukimit dhe gjendja e punësimit)

karakteristikave klinike të pacientëve dhe e faktorëve të mënyrës së jetesës (duhanpirja, treguesi i masë trupore dhe aktiviteti fizik). Nga ana tjetër, testi ANOVA u përdor për krahasimin e vlerave mesatare të BMI dhe të perimetrin të belit dhe të këllqeve mes pacientëve të sëmurë me diabet dhe sëmundje të arteries koronare dhe IKK.

Regresioni Logjistik Binar u përdor për të vlerësuar lidhjen midis ndryshorëve kryesorë të rezultatit (DM2, sjellja shëndetësore/karakteristikat e stilit të jetesës) dhe parashikuesit (përcaktuesit) përfshirë karakteristikat socio-demografike dhe faktorët socio-ekonomikë. Gjithashtu janë llogaritur dhe raportuar raporti i gjasave (OR), intervalet e besimit 95% (95% CI) dhe vlerat p-së (sinjifikancës statistikore). Modelet fillestare përfshijnë llogaritjen e raportit të gjasave (OR) bruto (të pa axhustuar), intervalit të besimit 95% CI dhe vlerave të p-së. Në vazhdim, modelet e axhustuara multivariate (për disa nga ndryshorët e përfshirë në studim) paraqesin vlerësime (të axhustuara) të pavarura (OR, 95% CI dhe vlera e p-së).

Niveli mesatar i sëmundjeve kardiovaskulare të pranishme tek pacientët e përfshirë në studim në prani ose jo të sëmundjes së diabetit u llogaritën me anë të Modelit Linear të Përgjithshëm.

Për përpunimin dhe paraqitjen e rezultateve u përdorën programet Excel dhe SPSS, versioni 19.0. Në të gjitha rastet, vlerat e  $P \leq 0.05$  u konsideruan si sinjifikante (të rëndësishme) nga pikëpamja statistikore.

### KAPITULLI III

#### REZULTATET

##### **Shpërndarja e karakteristikave demografike, të stilit të jetesës dhe atyre klinike të pjesëmarrësve në studim.**

Në tabelën e mëposhtme paraqiten të dhëna lidhur me karakteristikat demografike dhe të stilit të jetesës të subjekteve pjesëmarrës në studim. Përgjithësisht evidentohet se përqindja më e madhe e pjesëmarrësve i përkiste grup-moshës 60-79 vjeç (68.7%) dhe gjinisë mashkullore (68.3%). Nga ana tjetër u vu re që niveli i lartë i edukimit midis pjesëmarrësve në studim ishte rreth 11% dhe pothuajse 49% e tyre ishin në pension (Tabela 5). Treguesi i masës trupore (BMI), si një indikator i rëndësishëm i një stili të shëndetshëm të jetesës rezultoi mbi normalen, pra rreth 67% e subjekteve ishin mbipeshë dhe pothuajse 89% e pjesëmarrësve në studim si meshkuj ashtu edhe femra, kishin shumë mbi normë edhe raportin bel-këllqë/vitë (89.0%). Nga ana tjetër vetëm 45.4% e subjekteve nuk kishin konsumuar kurrë duhan dhe rreth 2% e tyre praktikonin nivel të lartë të aktivitetit fizik (Grafiket 1-7).

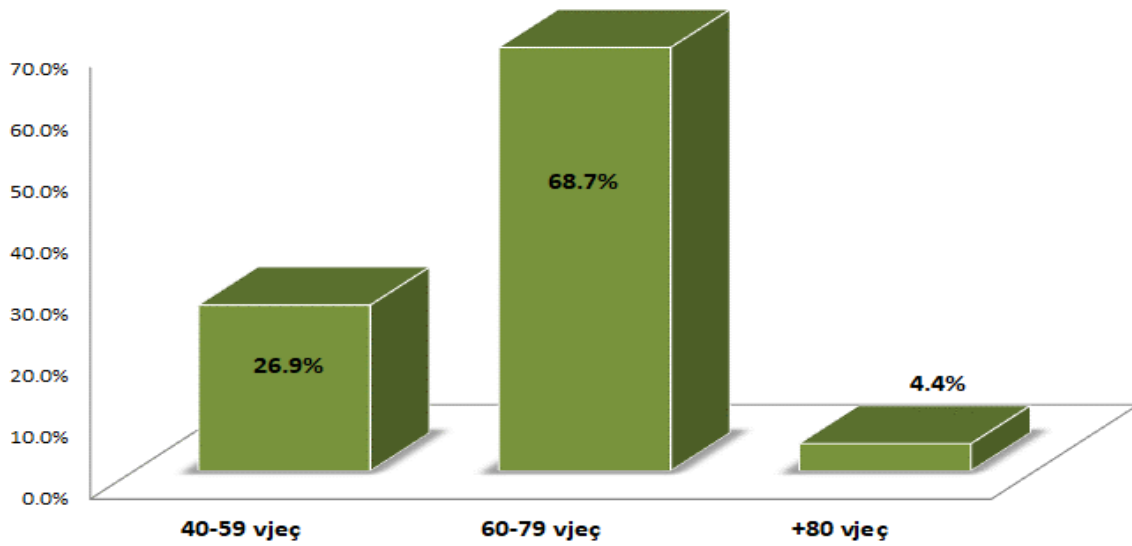
Tabela 5. Shpërndarja e karakteristikave demografike dhe të stilit të jetesës të pjesëmarrësve në studim

Ndryshori	Numri (N=227)	Përqindja
Grup-mosha:		
40-59 vjeç	61	26.9%
60-79 vjeç	156	68.7%
+80 vjeç	10	4.4%
Gjinia:		
Meshkuj	155	68.3%

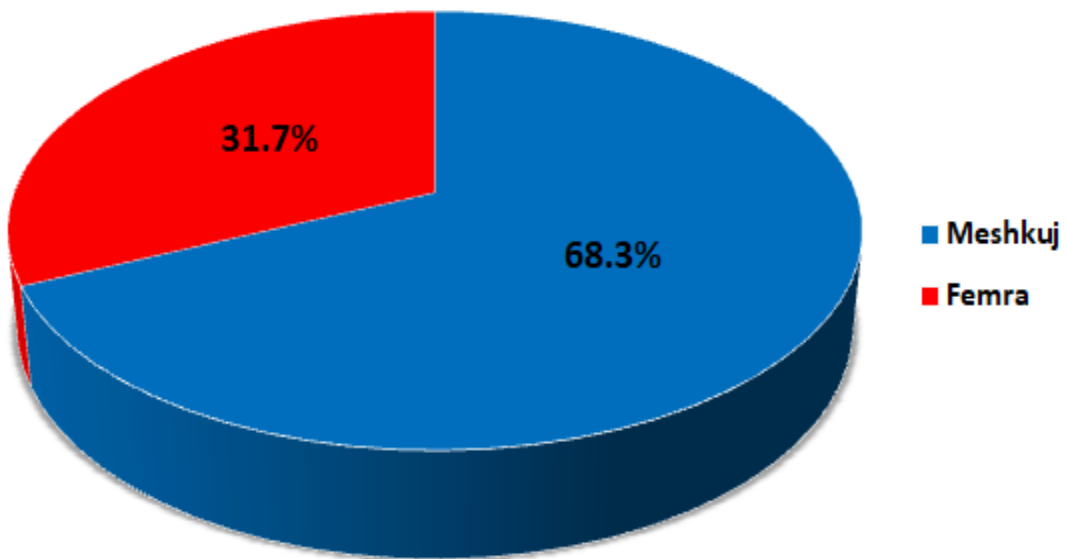


Femra	72	31.7%
Niveli i edukimit:		
I ulët	72	31.7%
I mesëm	131	57.7%
I lartë	24	10.6%
Statusi i punësimit:		
I punësuar	28	12.3%
Papunë	55	24.2%
Pension	111	48.9%
Invalid	33	14.5%
BMI:		
Peshë normale	31	13.7%
Mbipeshë	153	67.4%
Obezë	43	18.9%
Raporti Bel-Këllqë:		
Risk i ulët	14	6.2%
Risk i moderuar	11	4.8%
Risk i lartë	202	89.0%
Duhanpirja:		
Duhanpirës	87	38.3%
Ish-duhanpirës	37	16.3%
Jo-duhanpirës	103	45.4%
Aktiviteti fizik:		
I lehtë	137	60.6%
I moderuar	85	37.6%
I lartë	4	1.8%

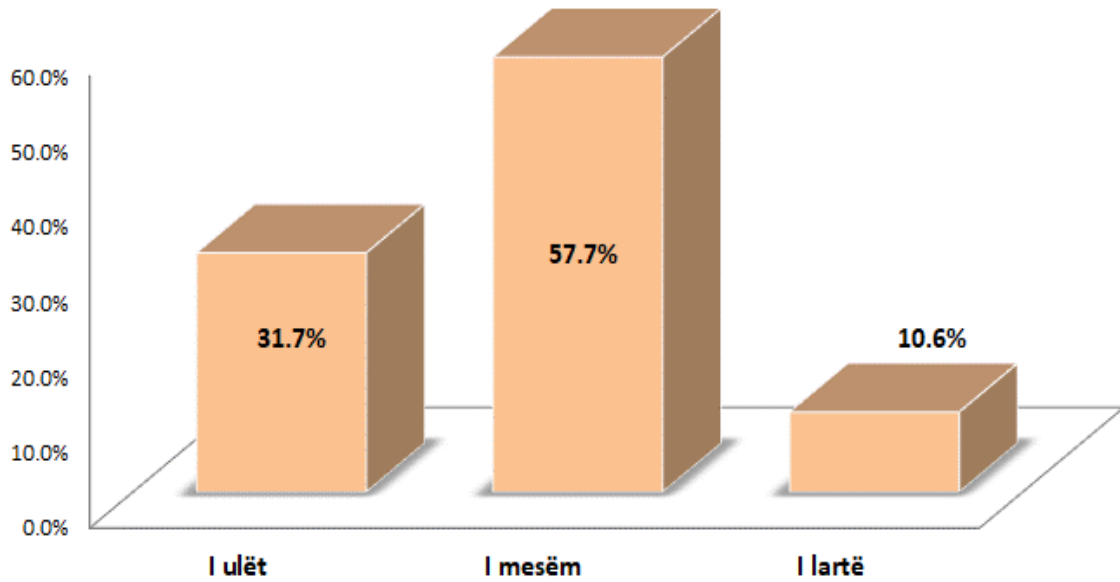
**Grafiku 1. Shpërndarja e pacientëve sipas grup-moshës**



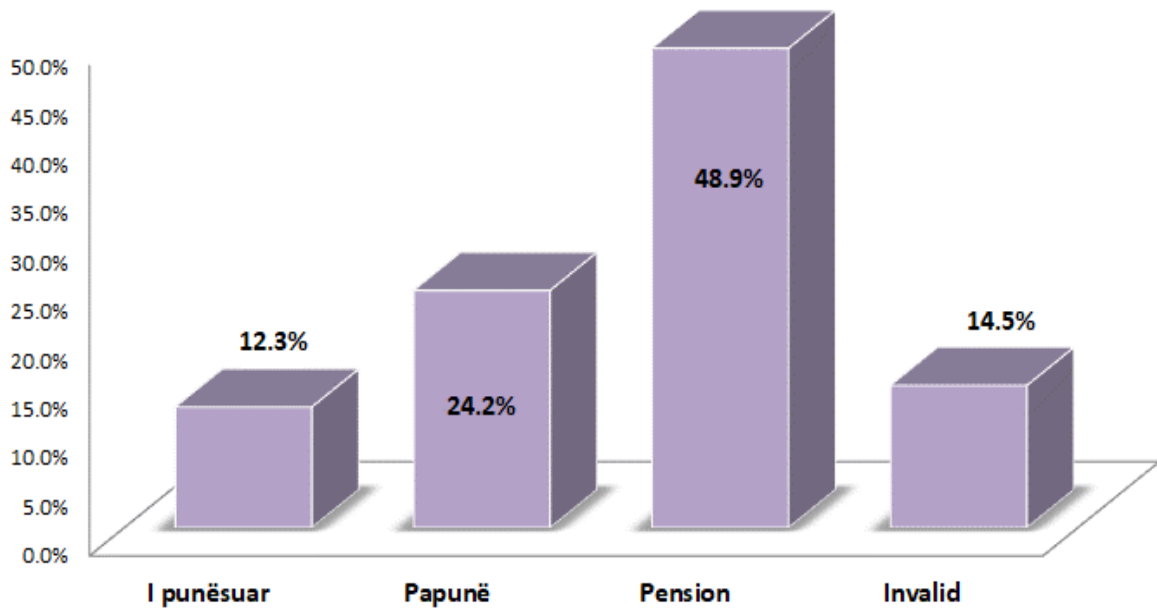
**Grafiku 2. Shpërndarja e pacientëve sipas gjinisë**



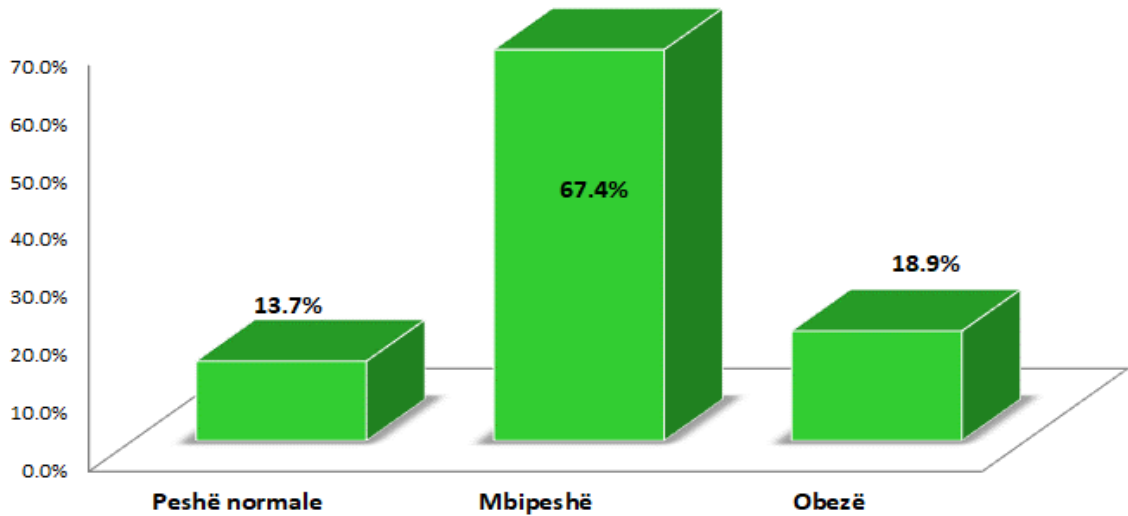
**Grafiku 3. Shpërndarja e pacientëve sipas nivelit të edukimit**



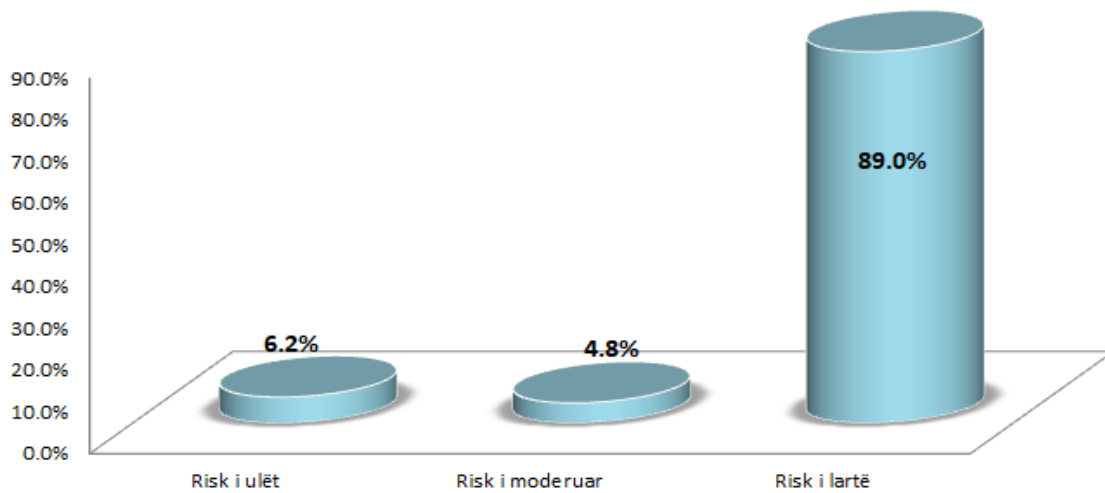
**Grafiku 4. Shpërndarja e pacientëve sipas punësimit**

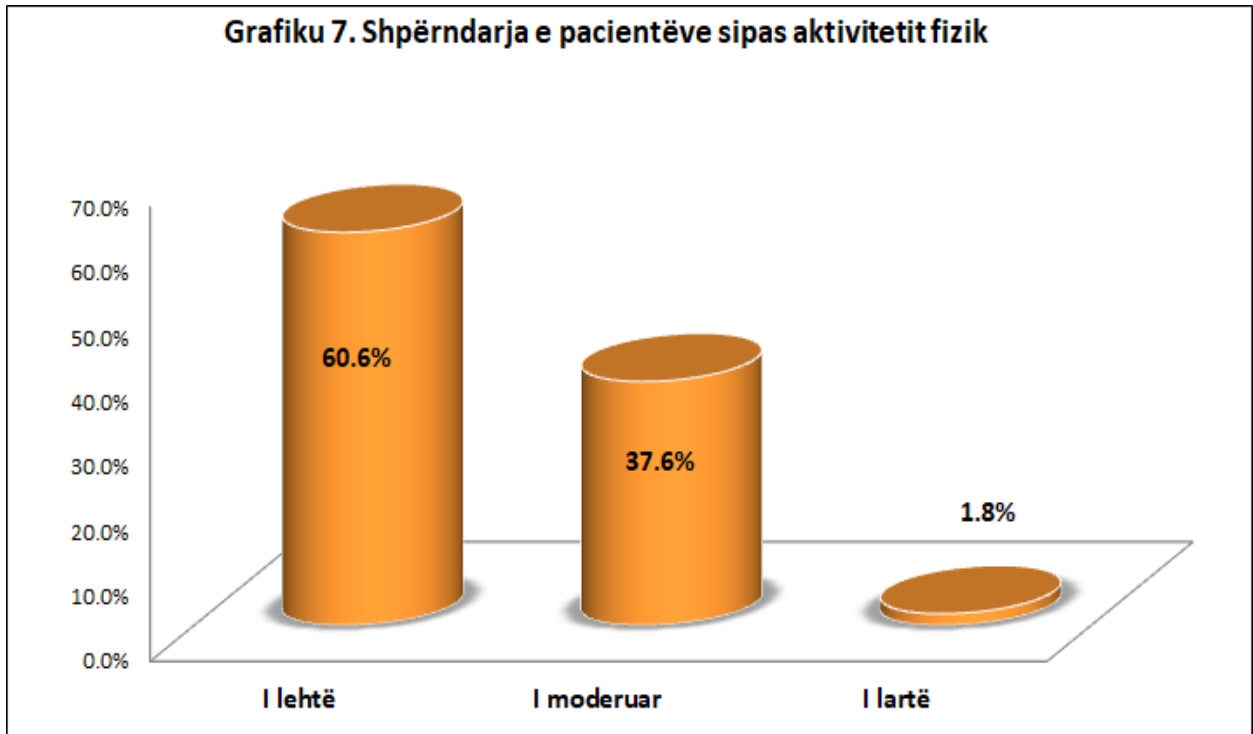


**Grafiku 5. Shpërndarja e pacientëve sipas BMI**



**Grafiku 6. Shpërndarja e pacientëve sipas raportit bel-këllqë**





Nga ana tjetër në tabelën dhe grafikët në vazhdim jepen detaje lidhur me karakteristikat klinike të subjeteve të përfshirë në studim, ku evidentohet që pjesa më e madhe e tyre vuan nga HTA dhe IKK (93% vs. 62.6%).

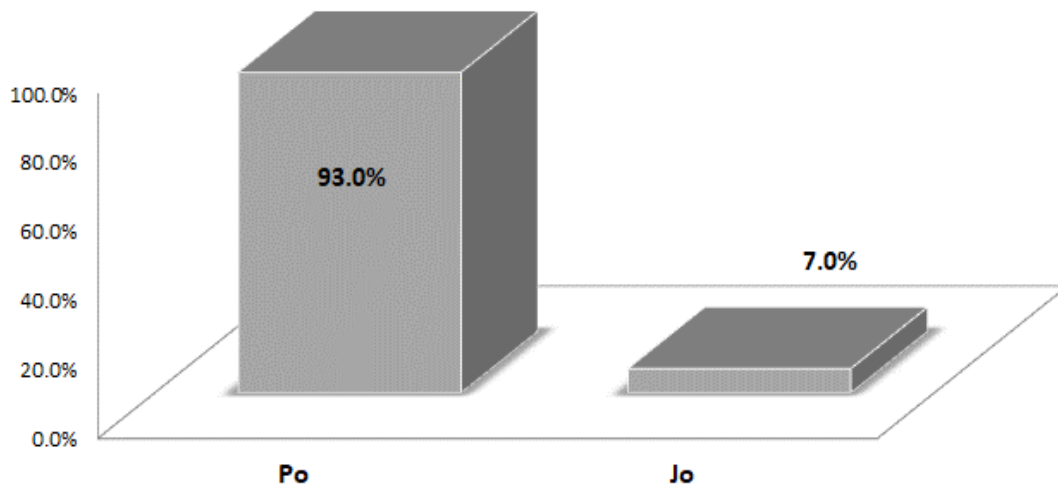
Rreth  $\frac{1}{4}$  e subjeteve të studimit janë të prekur nga diabeti melitus tip 2 dhe kardiopatia (Grafikët 9 dhe 11 përkatësisht). Duhet theksuar që 30% e pjesëmarrësve në studim janë të prekur nga SAK dhe vetëm 7% e tyre janë të diagnostikuar me valvulopati (Grafiku 10), ndërkohë që pothuajse 36% e tyre kanë kaluar një infarkt miokardi (Tabela 6).

Tabela 6. Shpërndarja e karakteristikave klinike të pjesëmarrësve në studim

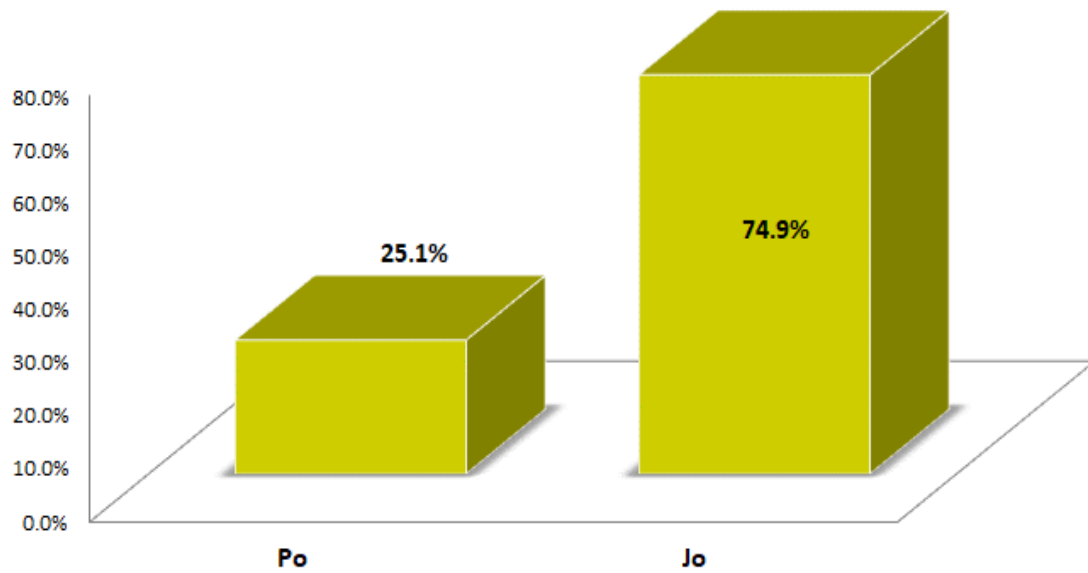
Ndryshori	Numri (N=227)	Përqindja
HTA:		
Po	211	93.0%
Jo	16	7.0%
Kardiopati:		
Po	57	25.1%
Jo	170	74.9%
Valvulopati:		

Po	16	7.0%
Jo	211	93.0%
<b>Diabet Melitus tip 2:</b>		
Po	172	75.8%
Jo	55	24.2%
<b>SAK:</b>		
Po	68	30.0%
Jo	159	70.0%
<b>IKK:</b>		
Po	142	62.6%
Jo	85	37.4%
<b>Infarkt Miokardi:</b>		
Po	81	35.7%
Jo	146	64.3%
<b>Fibrilacion:</b>		
Po	13	5.7%
Jo	214	93.3%

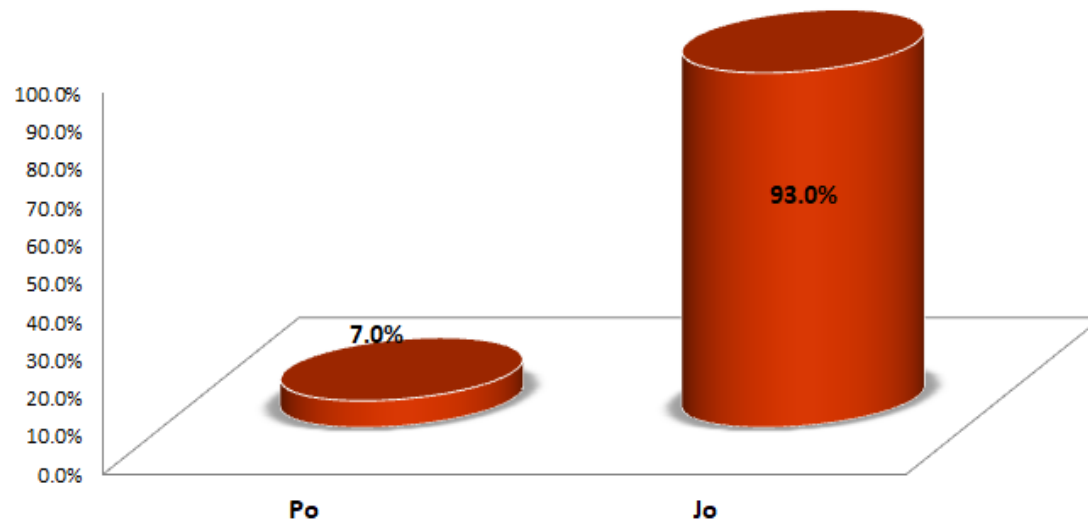
**Grafiku 8. Shpërndarja e pacientëve sipas HTA**



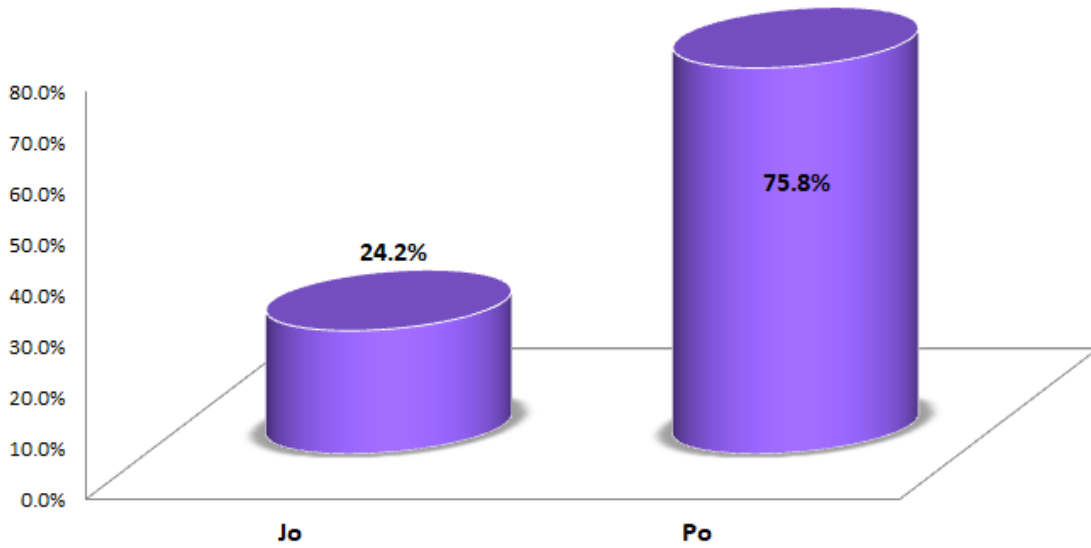
**Grafiku 9. Shpërndarja e pacientëve sipas Kardiopatisë**



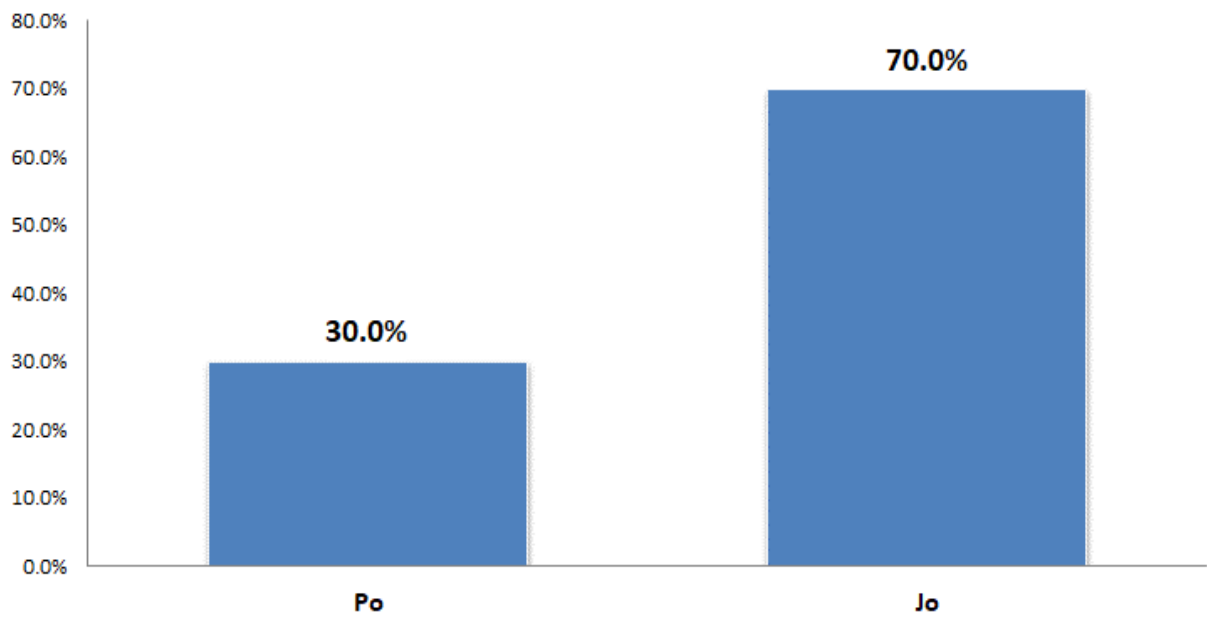
**Grafiku 10. Shpërndarja e pacientëve sipas Valvulopatisë**



**Grafiku 11. Shpërndarja e pacientëve sipas DMT2**

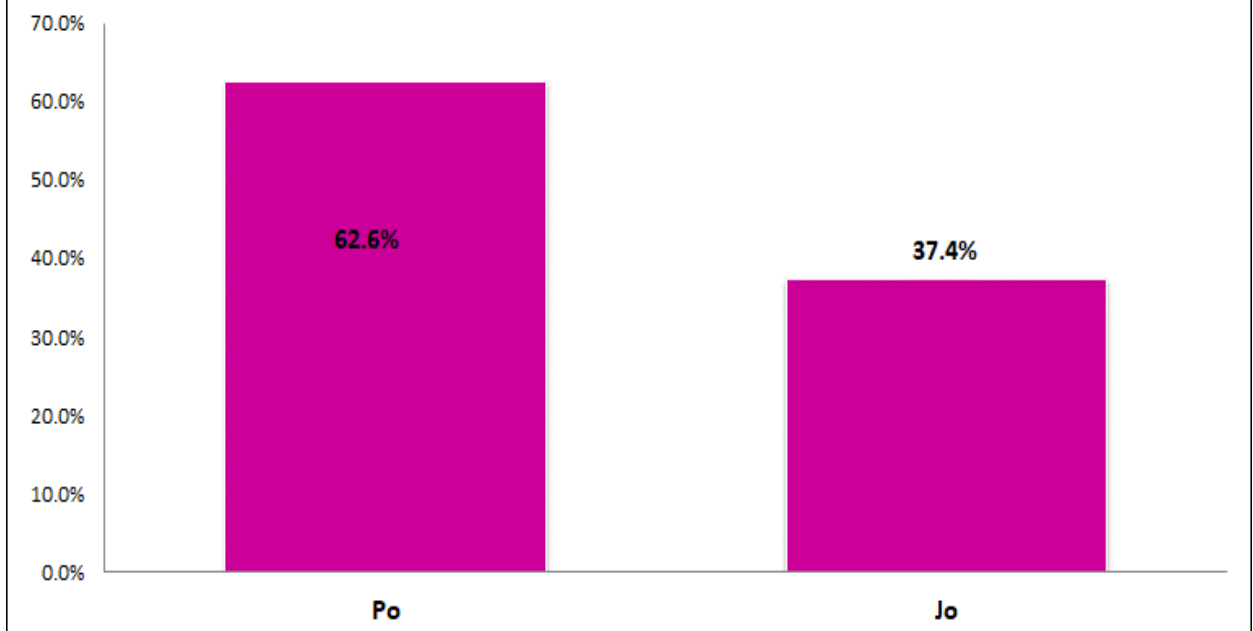


**Grafiku 12. Shpërndarja e pacientëve sipas SAK**

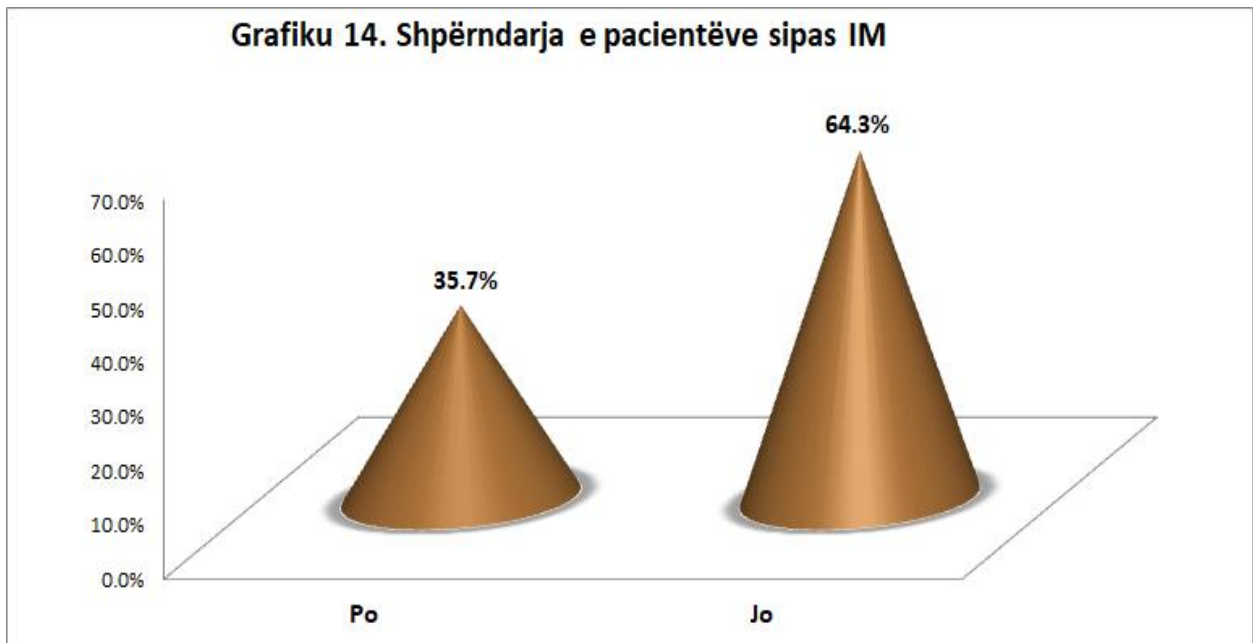


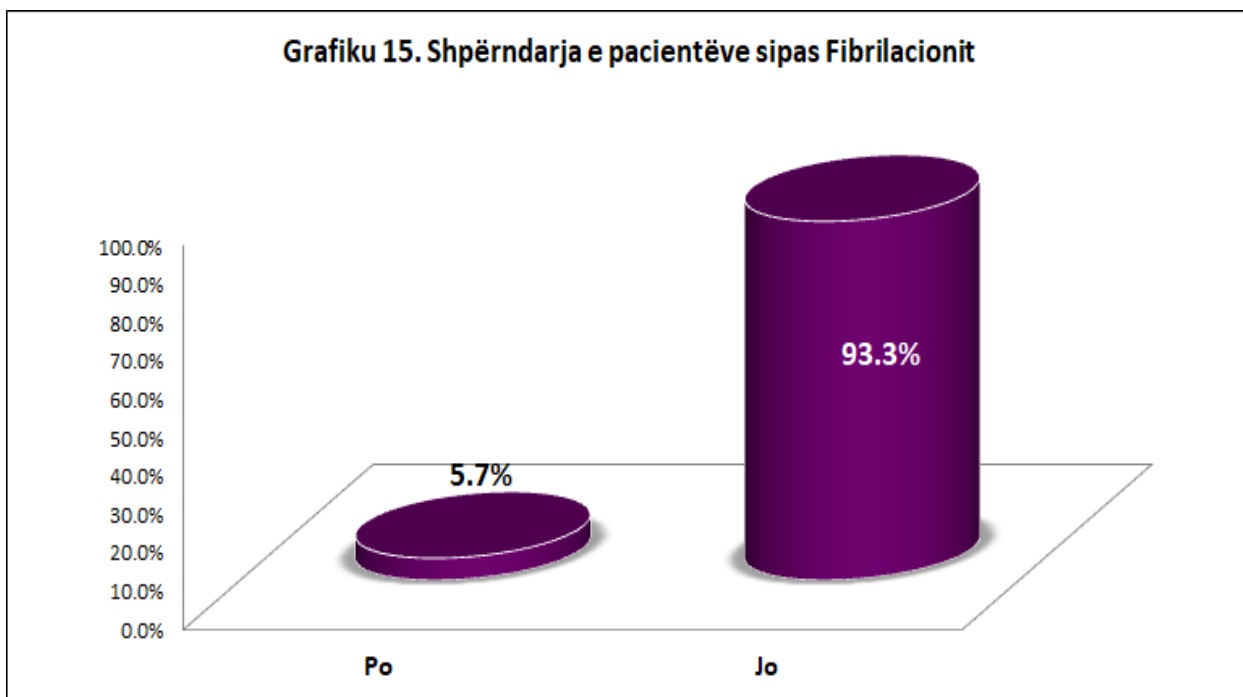


**Grafiku 13. Shpërndarja e pacientëve sipas IKK**



**Grafiku 14. Shpërndarja e pacientëve sipas IM**





### Lidhja midis DM 2 dhe dislipidemisë me SAK.

Në tabelën e mëposhtme paraqitet lidhja midis dislipidemisë dhe DM2 e shoqëruar me SAK. Nga të dhënat e paraqitura evidentohet që midis pacientëve me dislipidemi dhe SAK, diabetikët janë rreth 75 (75.8%) nga 227 subjekte të përfshirë në studim, duke shfaqur lidhje (shoqërim) sinjifikant statistikor ( $P=0.048$ ), ndërkohë që kjo lidhje zbehet në pacientët që nuk kanë të pranishme sëmundjen e arterieve koronare (SAK) ( $P=0.074$ ).

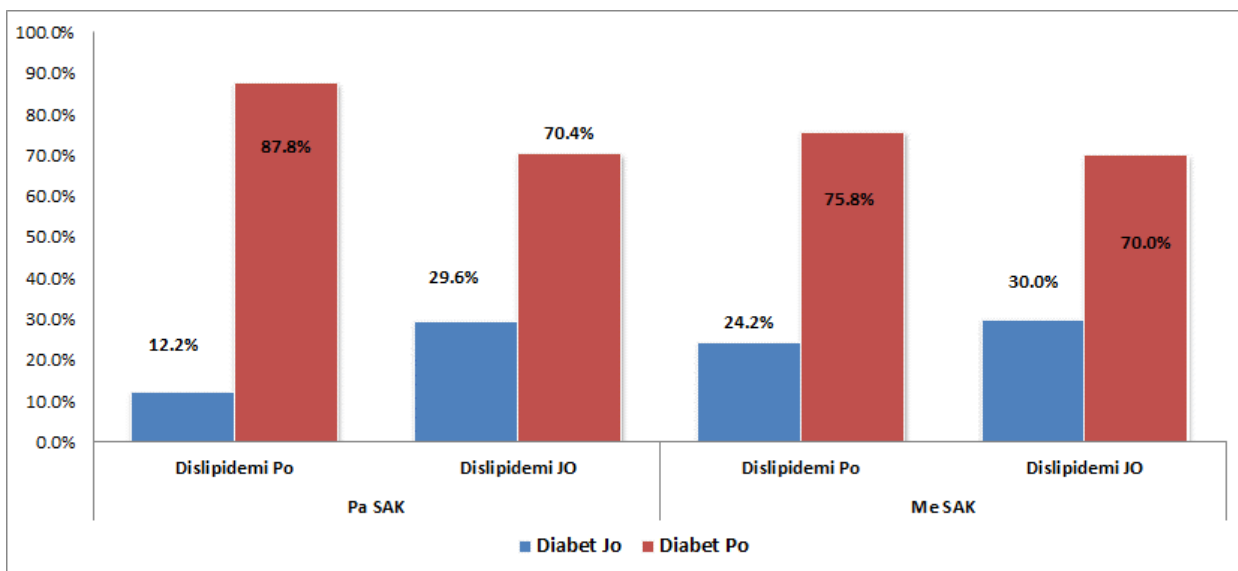
Tabela 7. Shpërndarja e dislipidemisë në të sëmurët me DM2 dhe me SAK.

SAK		Diabeti		Totali	Vlera e P-së
		Jo	Po		
Pa SAK	Dislipidemi Po	5 (12.2%)*	36 (87.8%)	41 (100%)	0.074 <sup>¥</sup>
	Dislipidemi Jo	8 (29.6%)	19 (70.4%)	27 (100%)	
	<i>Totali</i>	13 (19.1%)	55 (80.9%)	68 (100%)	

Me SAK	Dislipidemi Po	24 (24.2%)	75 (75.8%)	99 (100%)	0.048
	Dislipidemi Jo	18 (30.0%)	42 (70.0%)	60 (100%)	
	<i>Totali</i>	42 (26.4%)	117 (73.6%)	159 (100%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

¥Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 16. Shpërndarja e dislipidemisë tek të sëmurët me DM 2 dhe me SAK

### Lidhja midis DM2 dhe gravitetit të SAK

Nga ana tjetër në tabelën e mëposhtme raportohet që grada e SAK nuk është e lidhur në mënyrë shumë sinjifikante me praninë e DM2 në pacientët e përfshirë në studim (P=0.093).

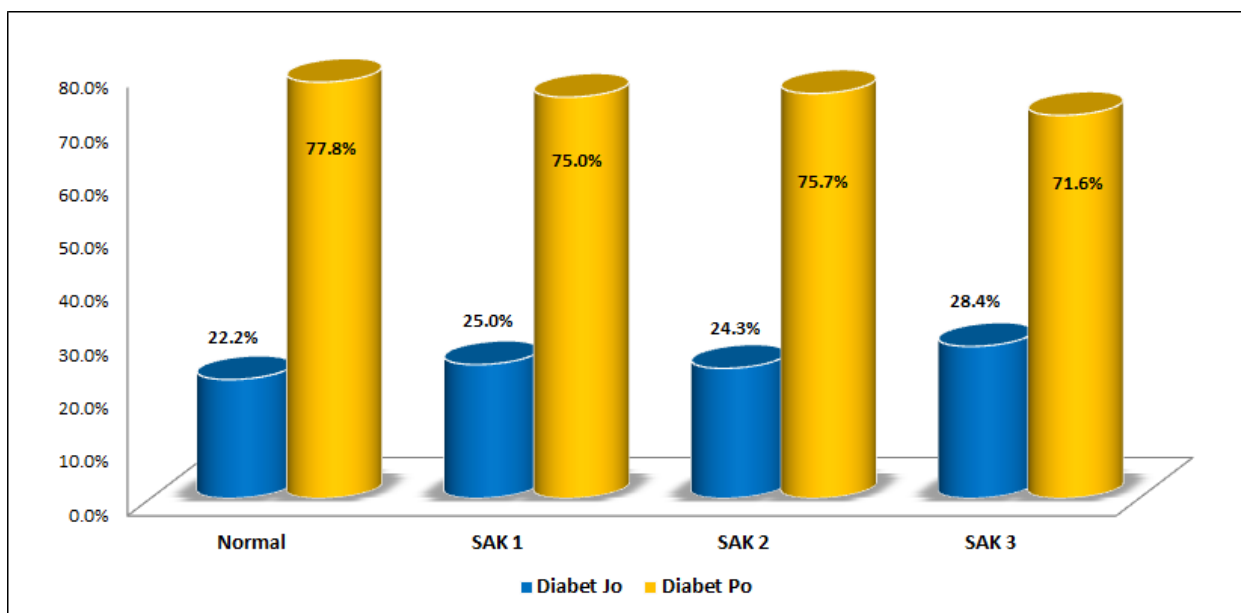
Tabela 8. Lidhja midis DM2 dhe gravitetit të SAK

Grada e SAK	Diabeti		Totali	Vlera e P-së
	Jo	Po		
Koronarografi normale	4 (22.2%)*	14 (77.8%)	18 (100.0%)	0.093 <sup>¥</sup>
SAK 1 vazal	11 (25.0%)	33 (75.0%)	44 (100.0%)	
SAK 2 vazal	9 (24.3%)	28 (75.7%)	37 (100.0%)	

SAK 3 vazal	19 (28.4%)	48 (71.6%)	67 (100.0%)	
<i>Totali</i>	45 (25.6%)	131 (74.4%)	176 (100.0%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

‡Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 17. Lidhja midis DM2 dhe gravitetit të SAK

Tabela 9. Lidhja midis gravitetit të Sak dhe HbA1C

HbA1c	SKV severe		SKV jo severe	
	N	%	N	%
4 - ≤6%	3		9	
>6% - ≤8%	33		23	
>8%	46		25	

Total	82	100%	57	100%
-------	----	------	----	------

Tabela e mësipërme paraqet Chi-square ndërmjet gravitetit të SAK dhe vlerave të HbA1c të përfutuara nga ekzaminimet laboratorike të pacientëve në studim.

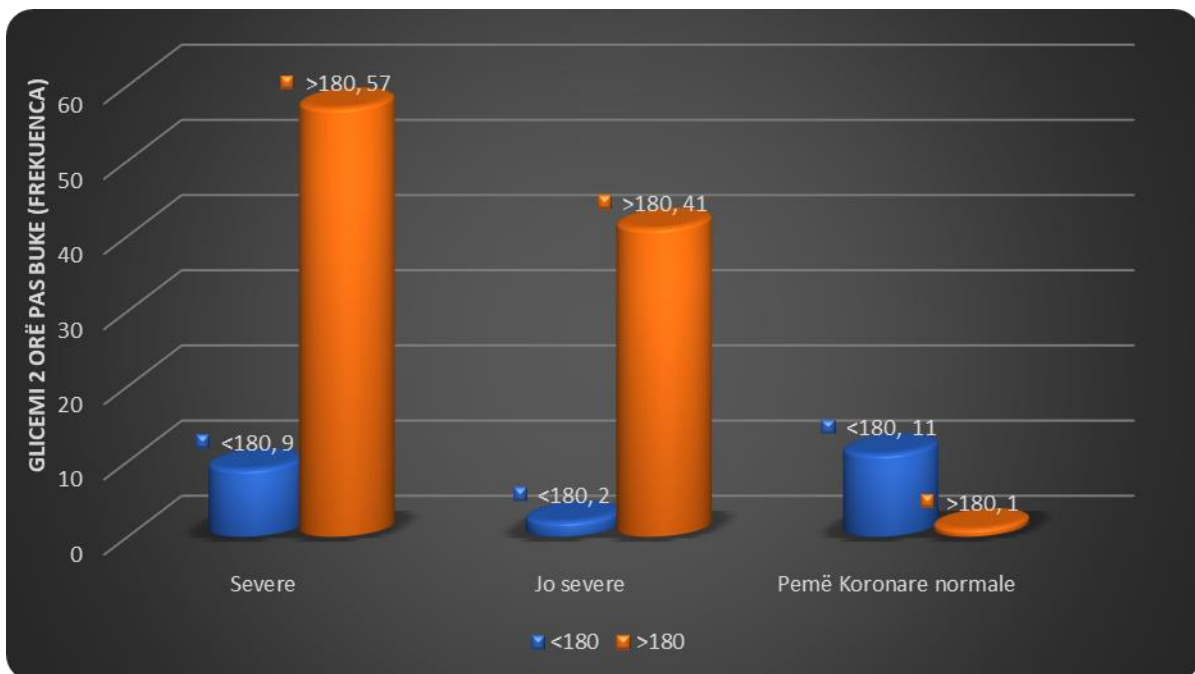
Pearson Chi-Square 94.7 për CI 95% [0.63-0.75], vlera e p=0.63

Tabela 10. Graviteti I SAK sipas vlerave të glicemisë 2 orë pas buke

SAK	Glicemi 2 orë pas buke	
	<180	>180
Severe	9	57
Jo severe	2	41
Pemë Koronare normale	11	1

Sipas vlerave të përfutuara statistikore, pacientët të cilët kanë SAK severe dhe glicemi dy orë pas buke >180 janë 6.96 herë më të riskuar për të patur probleme koronare krahasuar me pacientët me glicemi <180 dy orë pas buke CI95% [34-89] vlera e p rezultoi 0.001.

Shihet se numri i personave me glicemi 2 orë pas ngënies >180mg/dl dhe SAK severe është 57 përkundrejt 9 personave me glicemi <180 mg/dl. Gjithashtu pacientët me SAK jo sever janë respektivisht 41 përkundrejt 2, për nivelet e glicemisë 2 orë pas ngrënies >180 mg/dl vs <180 mg/dl. Raporti përta i përket kategorisë së pacientëve me pemë koronare normale është 11 vs 1 për vlera të glicemisë <180 mg/dl përkundrejt >180 mg/dl. (Grafiku 18)



Grafik 18. Graviteiti i SAK sipas vlerave të glicemisë 2 orë pas buke

### Lidhja midis DM2 dhe HTA

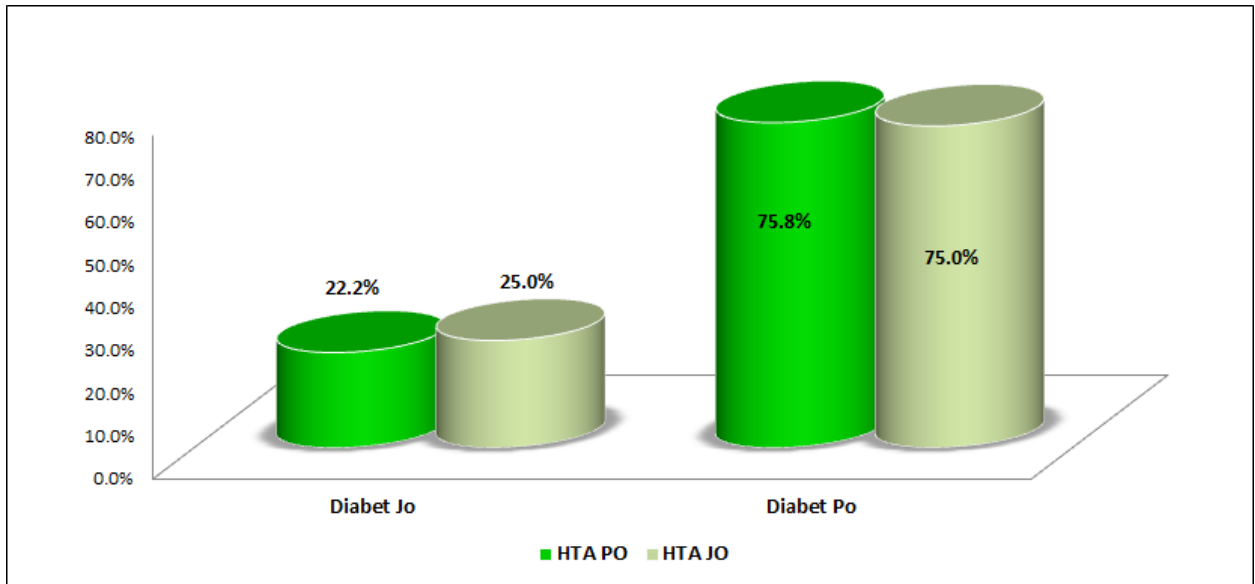
Gjithashtu, duke u bazuar në të dhënat e paraqitura në tabelën 11, rezulton që megjithëse rreth 160 pacientë ose (75.8%) janë të prekur nga DM2 dhe HTA në mënyrë të njëkohshme (Grafiku 19), krahasuar me 51 pacientë ose (22.2%) rezulton të kemi lidhje në kufinj të e sinjifikancës statistikore midis tyre ( $P=0.049$ ).

Tabela 11. Lidhja midis Diabet Mellitus Tip 2 dhe HTA

HTA	Diabeti		Totali	Vlera e P-së
	Jo	Po		
HTA Po	51 (22.2%)*	160 (75.8%)	211 (100.0%)	0.049 <sup>‡</sup>
HTA Jo	4 (25.0%)	12 (75.0%)	16 (100.0%)	
<i>Totali</i>	55 (24.2%)	172 (75.8%)	227 (100.0%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

<sup>‡</sup>Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 19. Lidhja midis Diabet Mellitus Tip 2 dhe HTA

### Lidhja midis DM2 dhe IKK

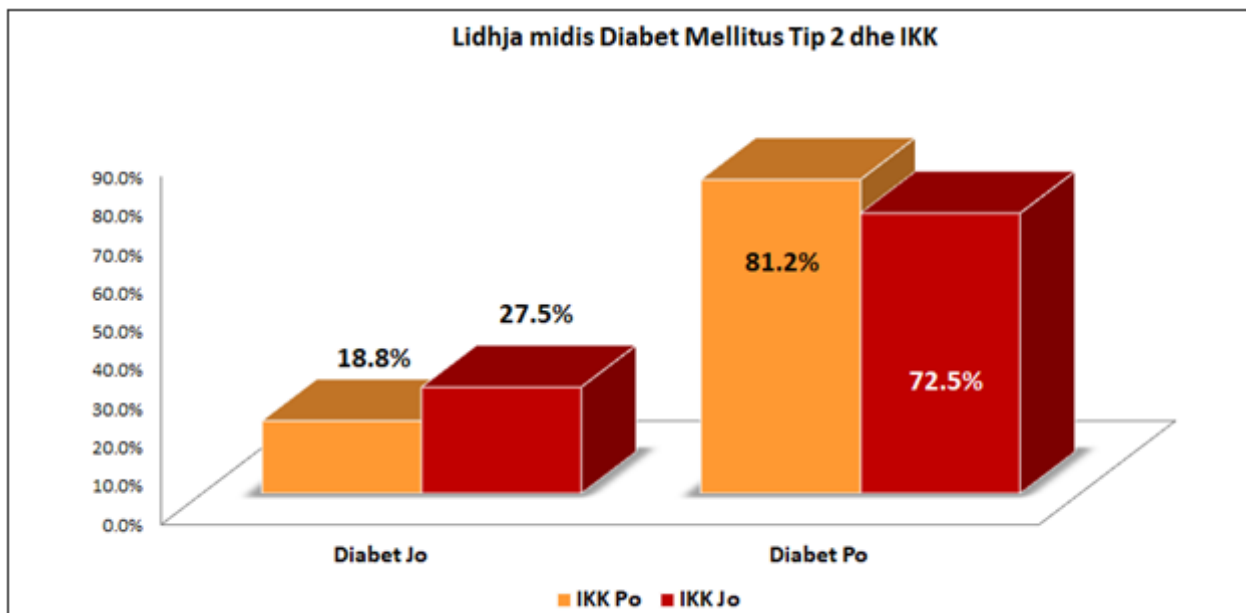
Në vazhdim (Tabela 12), paraqitet lidhja mes DM2 dhe IKK, nga ku evidentohet që midis personave me diabet, rreth 81.2% e tyre kanë të pranishme edhe IKK, për kundrejt 18.8% të të cilëve që nuk e kanë të pranishme këtë nozologji (P=0.094).

Tabela 12. Lidhja midis DM2 dhe IKK

IKK	Diabeti		Totali	Vlera e P-së
	Jo	Po		
IKK Po	16 (18.8%)*	69 (81.2%)	85 (100.0%)	0.094 <sup>‡</sup>
IKK Jo	39 (27.5%)	103 (72.5%)	142 (100.0%)	
<i>Totali</i>	55 (24.2%)	172 (75.8%)	227 (100.0%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

<sup>‡</sup>Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 20. Lidhja midis Diabet Mellitus Tip 2 dhe IKK

### Lidhja midis disfunkcionit diastolik dhe DM2

Nga ana tjetër në studimin e lidhjes midis disfunkcionit diastolik dhe DM2 tek pacientët e përzgjedhur për studim, nuk rezultoi të ketë lidhje (shoqërim) sinjifikante statistikore mes tyre ( $P=0.318$ ) ku mes personave me diabet dhe me disfunktion diastolik nuk ka diferencë të madhe mes tyre (Tabela 13).

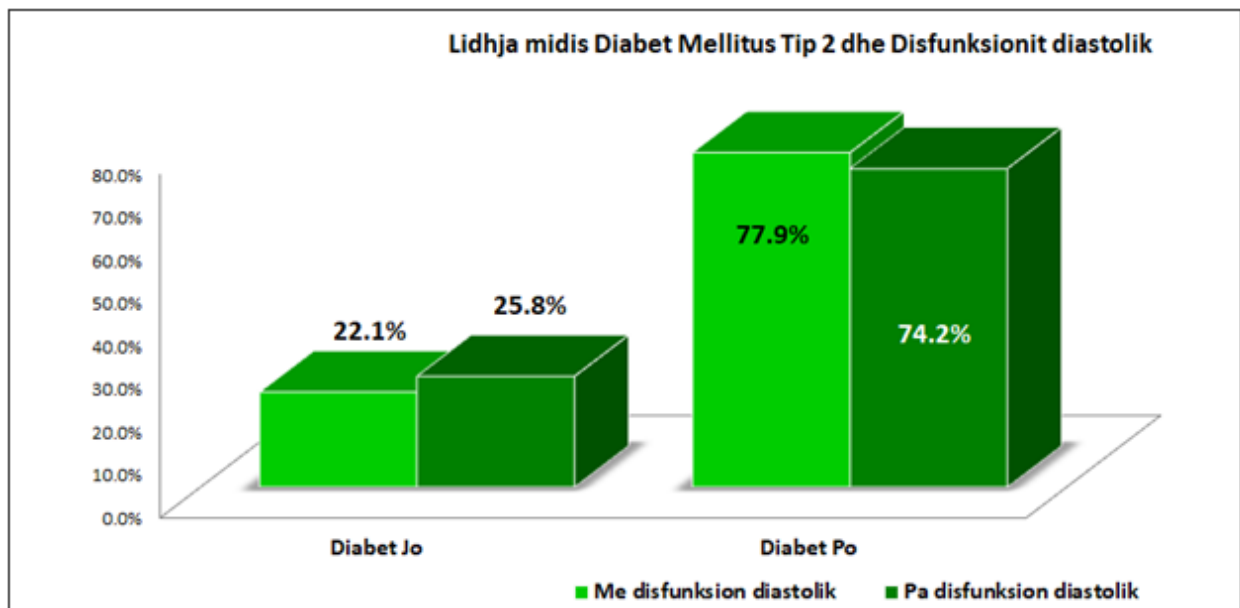
Tabela 13. Shpërndarja e disfunkcionit diastolik në pacientët me Diabet Mellitus Tip 2

Disfunksioni diastolic	Diabeti		Totali	Vlera e P-së
	Jo	Po		
Me disfunktion diastolik	21 (22.1%)*	74 (77.9%)	95 (100.0%)	0.318 <sup>¥</sup>
Pa disfunktion diastolik	34 (25.8%)	98 (74.2%)	132 (100.0%)	
<i>Totali</i>	55 (24.2%)	172 (75.8%)	227 (100.0%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave



¥Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 21. Lidhja midis DM2 dhe disfeksionit diastolik

### Lidhja midis DM2, SAK dhe IKK

Ne tabelën 14 paraqitet lidhja (shoqërimi) i sëmundjes së diabetit tip2 midis subjekteve me SAK dhe IKK dhe subjekteve pa SAK dhe pa IKK dhe rezulton që tek subjektet pa SAK, prevalenca e diabetit është pak më e lartë tek individet pa IKK (84.6%) në krahasim me individët me IKK (75.9%), por ky ndryshim nuk është statistikisht sinjifikativ ( $P=0.534$ ). Nga ana tjetër u evidentua që tek subjektet pa SAK, prevalenca e diabetit është pak më e lartë tek individet me IKK (83.9%) në krahasim me individet pa IKK (68.0%) dhe ky ndryshim është statistikisht sinjifikativ ( $P=0.038$ ).

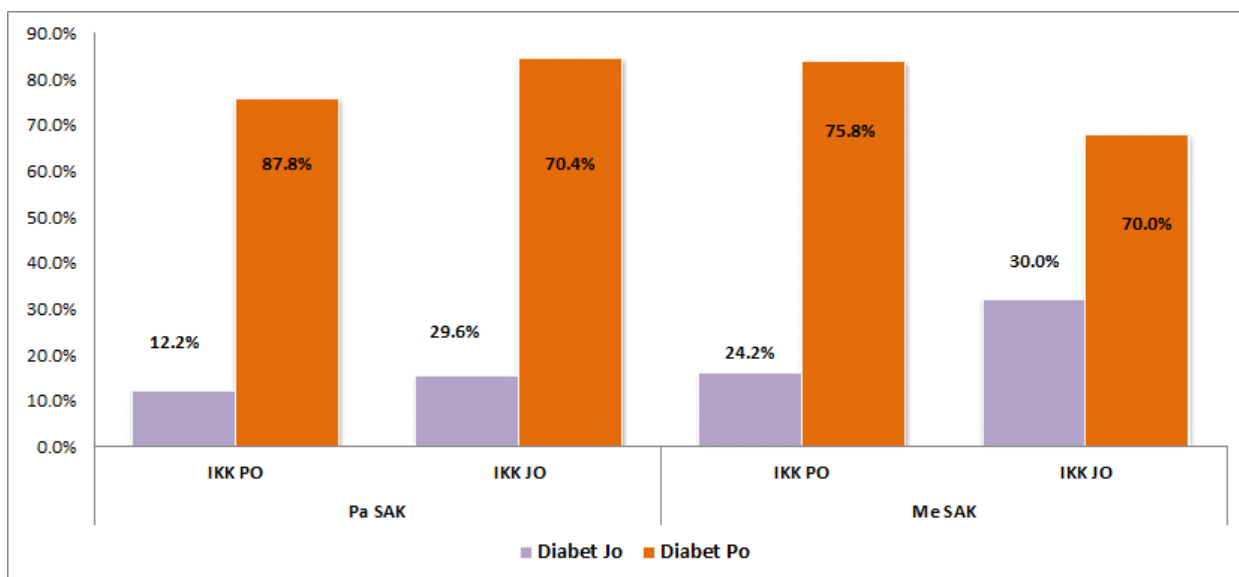
Tabela 14. Shpërndarja e IKK në të sëmurët me DM2 dhe SAK

SAK		Diabeti		Totali	Vlera e P-së
		Jo	Po		
Pa SAK	IKK Po	5 (12.2%)*	22 (75.9%)	39 (100%)	0.274¥
	IKK Jo	6 (15.4%)	33 (84.6%)	27 (100%)	
	<i>Totali</i>	13 (19.1%)	55 (80.9%)	68 (100%)	

Me SAK	IKK Po	9 (16.1%)	47 (83.9%)	56 (100%)	0.038
	IKK Jo	33 (32.0%)	70 (68.0%)	103 (100%)	
	<i>Totali</i>	42 (26.4%)	117 (73.6%)	159 (100%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

‡Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 22. Shpërndarja e IKK tek të sëmurët me Diabet Mellitus Tip 2 dhe me SAK

### Lidhja midis DM2, HTA dhe IKK

Në tabelën 15 në vazhdim, paraqitet lidhja (shoqërimi) i sëmundjes së diabetit tip2 midis subjekteve me HTA dhe IKK dhe subjekteve pa HTA dhe pa IKK nga ku rezulton që tek subjektet pa HTA, prevalenca e diabetit është pothuajse e barabartë tek individet pa IKK dhe me individët me IKK (nga 6 subjekte respektivisht), dhe ky ndryshim nuk është statistikisht sinjifikativ (P=0.114).

Nga ana tjetër u evidentua që tek subjektet pa HTA, prevalenca e diabetit është disi më e lartë tek individet me IKK (79.7%) në krahasim me individet pa IKK (73.5%) dhe ky ndryshim nuk është statistikisht sinjifikativ (P=0.083).

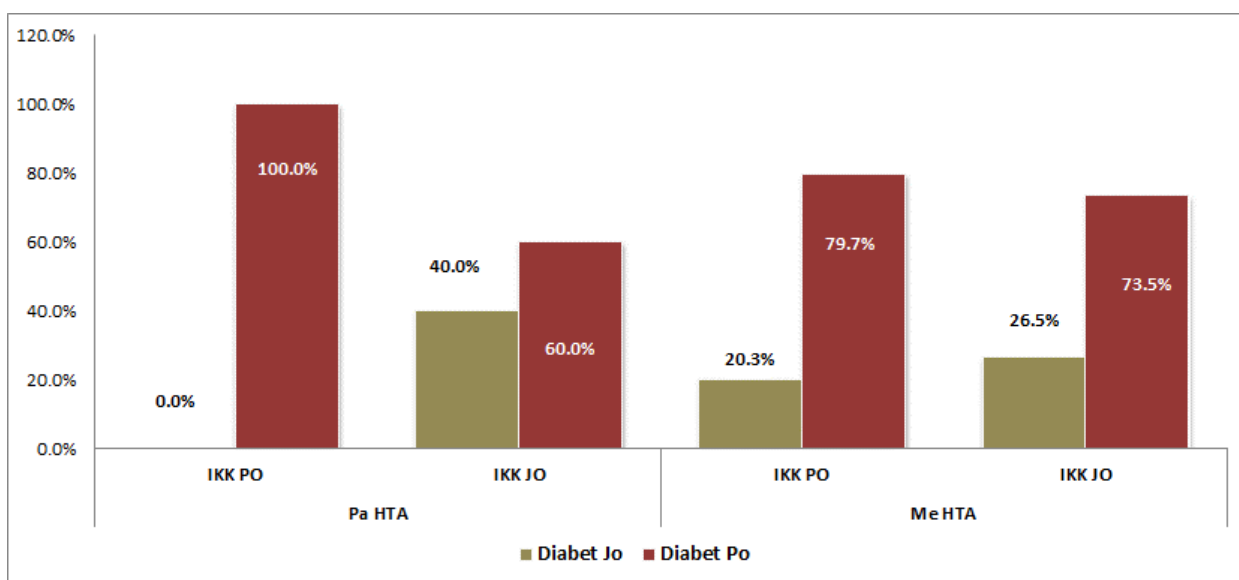
Tabela 15. Shpërndarja e IKK tek pacientët me DMT2 dhe HTA

HTA	IKK	Diabeti		Totali	Vlera e P-së
		Jo	Po		
	IKK Po	0 (0.0%)*	6 (100.0%)	6 (100%)	

Pa HTA	IKK Jo	4 (40.0%)	6 (60.0%)	10 (100%)	0.114 <sup>‡</sup>
	<i>Totali</i>	4 (25.0%)	12 (75.0%)	16 (100%)	
Me HTA	IKK Po	16 (20.3%)	63 (79.7%)	79 (100%)	0.083
	IKK Jo	35 (26.5%)	97 (73.5%)	132 (100%)	
	<i>Totali</i>	51 (24.2%)	160 (75.8%)	211 (100%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

<sup>‡</sup>Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 23. Shpërndarja e IKK tek të sëmurët me DM 2 dhe me HTA

### Lidhja midis DM2 dhe FA

Nga të dhënat tona nuk u vu re ndonjë lidhje sinjifikante midis DM2 dhe Fibrilacionit Atrial edhe pse studime të shumta tregojnë një lidhje të rëndësishme të Fibrilacionit Atrial dhe DM2.

Kjo mund të ketë ndodhur për faktin që tek të sëmurët e marrë në studim, kishte një numër të vogël të pacientëve me FA (13 gjithsej) nga të cilët 8 të diagnostikuar me DM2, gjë e cila nuk na dha të dhëna të rëndësishme.

Gjithashtu, çrregullimet e tjera të ritmit nuk paraqitën ndonjë sinjifikancë, sic edhe shihet nga të dhënat e paraqitura në tabelën 16.

Tabela 16. Lidhja midis DM2 dhe FA apo çrregullimeve të tjera të ritmit

Përgjigjet e EKG	Diabet Mellitur Tip 2		Total
	Po	Jo	
Fibrilacion arterial	8	5	13
Bllok i dege I majtë	2	2	4
Bllok dege i djathtë	8	1	9
Ritëm i pejsuar	1	0	1
Ritëm atrioventrikular	3	1	4
Ritëm sinusal	153	43	196
Tatikardi supraventrikulare	1	0	1
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>2</b>	<b>228</b>

### Lidhja midis karakteristikave të stilit të jetesës të pacientëve me DM2 dhe SKV

Treguesi i masës trupore (BMI) është një faktor i rëndësishëm stilit të jetesës dhe nivelet e larta të tij janë një tregues kryesor për shumë sëmundje sidomos lidhur me diabetin dhe sëmundjet kardiovaskulare. Në tabelën e mëposhtme evidentohet që midis subjekteve me diabet të përfshirë në studim, evidentohet një lidhje statistikore në kufinj të sinjifikancës me mbipeshën dhe obezitetin (P=0.064). pothuajse 75.2% e subjekteve me diabet janë mbipeshë dhe 72.1% janë obezë.

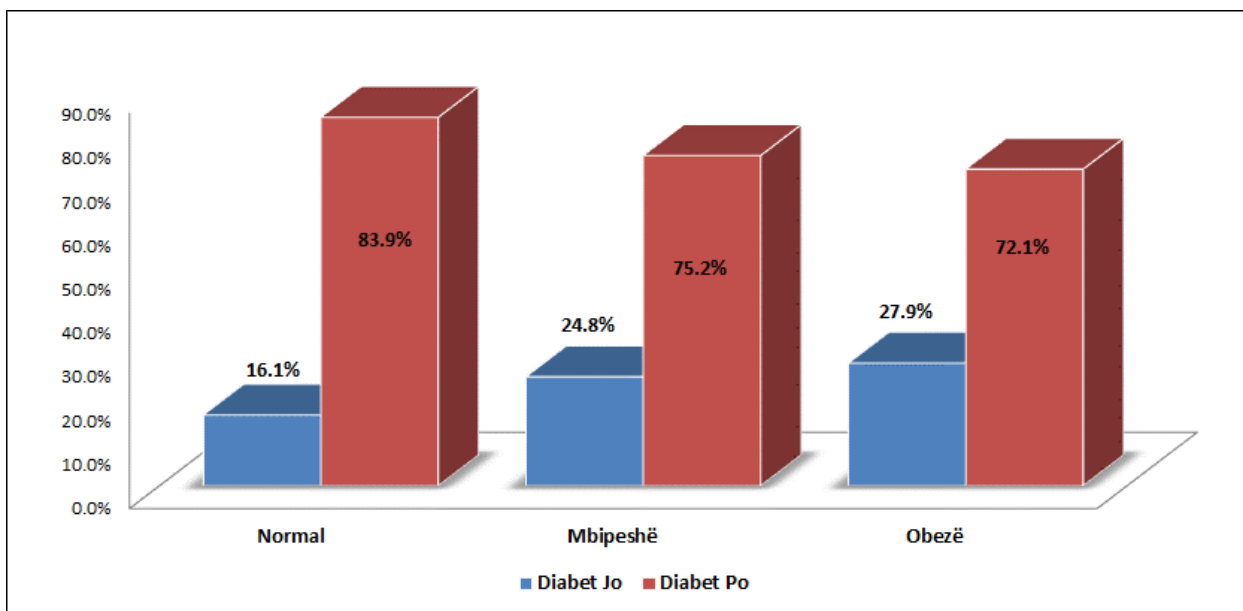
#### a.Lidhja midis BMI dhe DM2 tek pacientët me SKV

Tabela 17. Lidhja midis BMI dhe DM2 tek pacientët me SKV

BMI	Diabeti		Totali	Vlera e P-së
	Jo	Po		
Peshë normale	5 (16.1%)*	26 (83.9%)	31 (100.0%)	0.064 <sup>‡</sup>
Mbipeshë	38 (24.8%)	115 (75.2%)	153 (100.0%)	
Obezë	12 (27.9%)	28 (72.1%)	43 (100.0%)	
<i>Totali</i>	55 (24.2%)	172 (75.8%)	227 (100.0%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

<sup>‡</sup>Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 24. Lidhja midis BMI dhe DM 2

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

‡Vlera e P-së sipas testit Hi Katror

### b. Lidhja midis perimetrit abdominal dhe gravitetit të SAK

Perimetri abdominal është në mënyrë sinjifikante ( $P=0.016$ ) më i madh midis pacientëve më gradën e tretë të sëmundjes së arterieve koronare dhe pacientëve të diagnostikuar me Trunk komun ( $P=0.05$ ), krahasuar me stadet e tjera të SAK (Tabela 18).

Tabela 18. Lidhja midis perimetrit abdominal dhe gravitetit të SAK

Perimetri abdominal	Numri	Vlera mesatare (cm)	95% CI	Vlera e P-së
Koronarografi normale	18	90.61	86.55-97.67	0.145‡
SAK 1 vazal	44	91.20	86.38-96.03	0.053
SAK 2 vazal	37	90.54	85.02-96.06	0.044
SAK 3 vazal	67	92.49	85.20-93.79	0.016
Trunk komun	10	98.70	83.21-114.19	0.050

‡Vlera e e P-së sipas testit ANOVA

### c. Lidhja midis perimetrit të vitheve dhe gravitetit të SAK

Nga ana tjetër, perimetri i vitheve është në mënyrë shumë sinjifikante ( $P=0.004$ ) më i madh midis pacientëve më gradën e tretë të SAK dhe pacientëve të diagnostikuar me Trunk komun ( $P=0.007$ ), krahasuar me statet e tjera të sëmundjes (Tabela 19).

Tabela 18. Lidhja midis perimetrit të vitheve dhe gravitetit të SAK

Perimetri vitheve	Numri	Vlera mesatare (cm)	95% CI	Vlera e P-së
Koronarografi normale	18	82.83	80.26-90.40	0.196 <sup>‡</sup>
SAK 1 vazal	44	83.36	77.21-89.52	0.009
SAK 2 vazal	37	84.08	77.56-90.60	0.013
SAK 3 vazal	67	83.15	77.91-88.39	0.004
Trunk komun	10	88.40	75.89-100.91	0.007

<sup>‡</sup>Vlera e e P-së sipas testit ANOVA

#### d. Shoqërimi i DM2 midis duhanpirjes dhe SAK

Në tabelën 20 paraqitet lidhja (shoqërimi) i DM2 midis duhanpirjes dhe SAK nga ku rezulton që tek subjektet duhanpirës, prevalenca e diabetit është më e lartë në mënyrë sinjifikante tek individet me SAK krahasuar me ata pa SAK (92.6% vs. 71.7% respektivisht,  $P=0.047$ ).

E njëjta situatë u evidentua edhe tek subjektet ish-duhanpirës, ku prevalenca e diabetit është lehtësisht më e lartë tek individet me SAK (80.0%) në krahasim me individet pa SAK (68%) dhe ky ndryshim nuk është statistikisht sinjifikativ ( $P=0.688$ ).

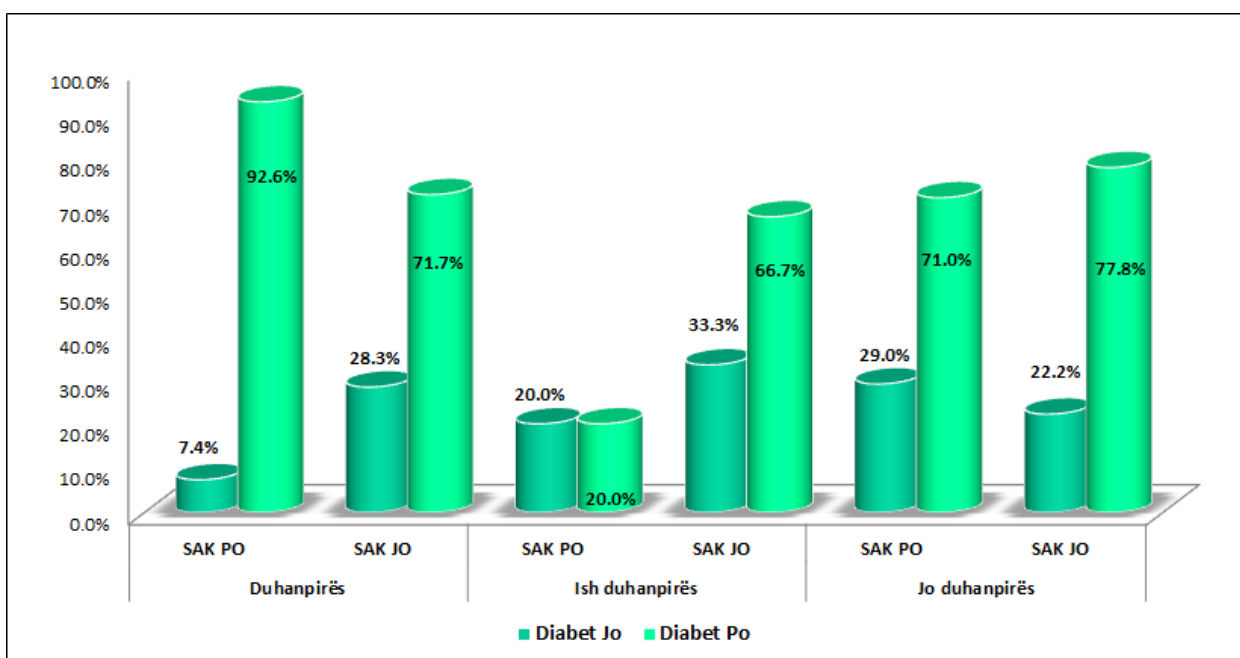
Gjithashtu u raportua që tek subjektet jo duhanpirës, prevalenca e diabetit nuk ka ndryshim sinjifikant ( $P=0.463$ ) tek individet me SAK (71%) në krahasim me individet pa SAK (78%).

Tabela 20. Lidhja midis duhanpirjes dhe pacientëve me DM2 dhe SAK

Duhanpirja		Diabeti		Totali	Vlera e P-së
		Jo	Po		
Duhanpirës	SAK Po	2 (7.4%)*	25 (92.6%)	27 (100%)	0.047 <sup>¥</sup>
	SAK Jo	17 (28.3%)	43 (71.7%)	60 (100%)	
	<i>Totali</i>	19 (21.8%)	68 (78.2%)	87 (100%)	
Ish duhanpirës	SAK Po	2 (20.0%)	8 (80.0%)	10 (100%)	0.688
	SAK Jo	9 (33.3%)	18 (66.7%)	27 (100%)	
	<i>Totali</i>	11 (29.7%)	26 (70.3%)	37 (100%)	
Jo duhanpirës	SAK Po	9 (29.0%)	22 (71.0%)	31 (100%)	0.463
	SAK Jo	16 (22.2%)	56 (77.8%)	72 (100%)	
	<i>Totali</i>	25 (25.0%)	78 (75.0%)	103 (100%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

¥Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 25. Lidhja midis duhanpirjes dhe pacientëve me DMT2 dhe SAK

**e. Shoqërimi i DM2 midis nivelit të aktivitetit fizik dhe SAK**

Në tabelën 21, paraqitet lidhja (shoqërimi) i sëmundjes së diabetit tip2 midis nivelit të aktivitetit fizik dhe SAK nga ku rezulton që tek subjektet me aktivitet të lehtë fizik, prevalenca e diabetit është lehtësisht më e lartë tek individët me SAK krahasuar me individët pa SAK (83.7% vs. 68.1% respektivisht), dhe ky ndryshim shfaq lidhje statistikore sinjifikative në kufinjtë e tij (P=0.041).

Nuk mund të themi që është e njëjta situatë edhe tek subjektet që raportuan aktivitet të moderuar fizik, ku prevalenca e diabetit është pothuajse e njëjtë tek individët me SAK (76%) në krahasim me individët pa SAK (80%) dhe ky ndryshim nuk është statistikisht sinjifikativ (P=0.443).

Nga ana tjetër u raportua që tek subjektet me nivel të lartë të aktivitetit fizik, prevalenca e diabetit është më e lartë tek individët pa SAK në krahasim me individët me SAK, por ky numër pacientësh (4 pacientë) ishte mjaft i vogël për të arritur në një konkluzion sinjifikant (P=0.699).

Tabela 21. Lidhja midis aktivitetit fizik dhe pacientëve me DM2 dhe SAK

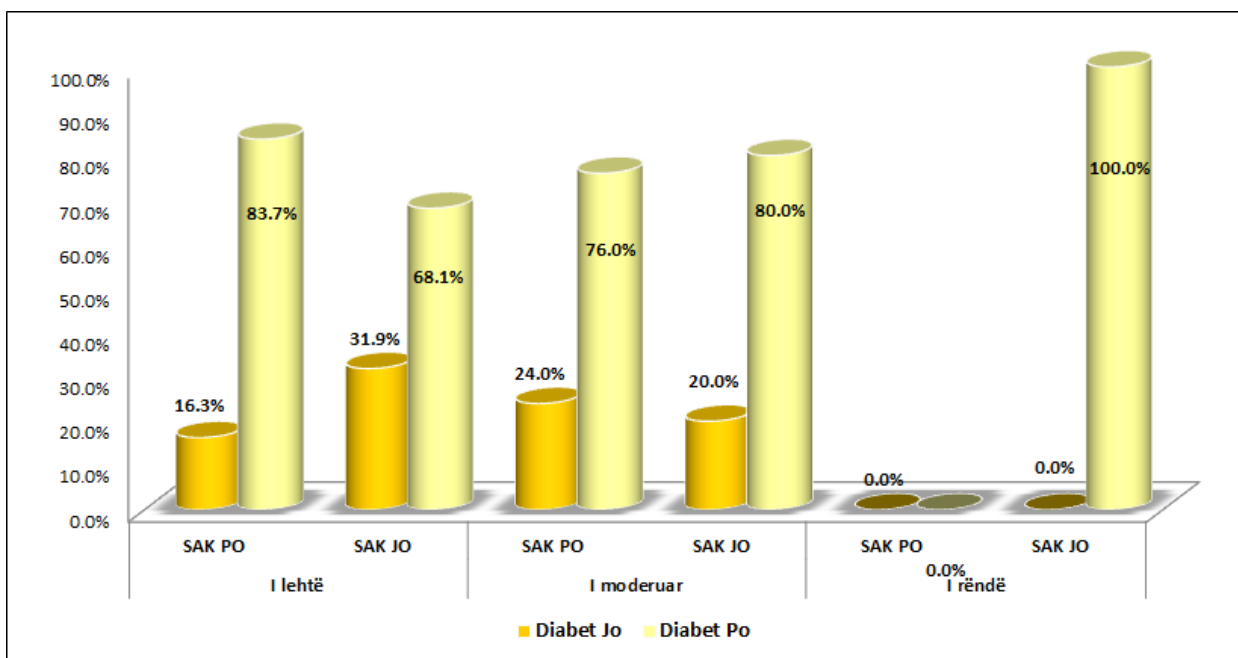
Aktiviteti fizik		Diabeti		Totali	Vlera e P-së
		Jo	Po		
I lehtë	SAK Po	7 (16.3%)*	36 (83.7%)	43 (100%)	0.041 <sup>¥</sup>
	SAK Jo	30 (31.9%)	64 (68.1%)	94 (100%)	
	<i>Totali</i>	37 (27.0%)	100 (73.0%)	137 (100%)	
I moderuar	SAK Po	6 (24.0%)	19 (76.0%)	25 (100%)	0.443
	SAK Jo	12 (20.0%)	48 (80.0%)	60 (100%)	
	<i>Totali</i>	18 (21.2%)	67 (78.8%)	85 (100%)	



I rëndë	SAK Po	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (100%)	0.699
	SAK Jo	0 (0.0%)	4 (100.0%)	4 (100%)	
	<i>Totali</i>	0 (0.0%)	4 (100.0%)	4 (100%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

‡Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 26. Lidhja midis aktivitetit fizik dhe pacientëve me DMT2 dhe SAK

### Shoqërimi i IKK tek diabetikët me dhe pa insulinoterapi

Më poshtë në tabelën 22, paraqitet lidhja (shoqërimi) i IKK tek pacientët me sëmundjen e diabetit nën insulinoterapi dhe ata pa insulinoterapi, nga ku evidentohet se prevalenca e IKK midis pacientëve nën insulinoterapi është pothuajse e njëjtë krahasuar me subjektet pa IKK (49.3% vs. 50.7% respektivisht), dhe ky ndryshim nuk shfaq lidhje statistikore sinjifikante ( $P=0.190$ ).

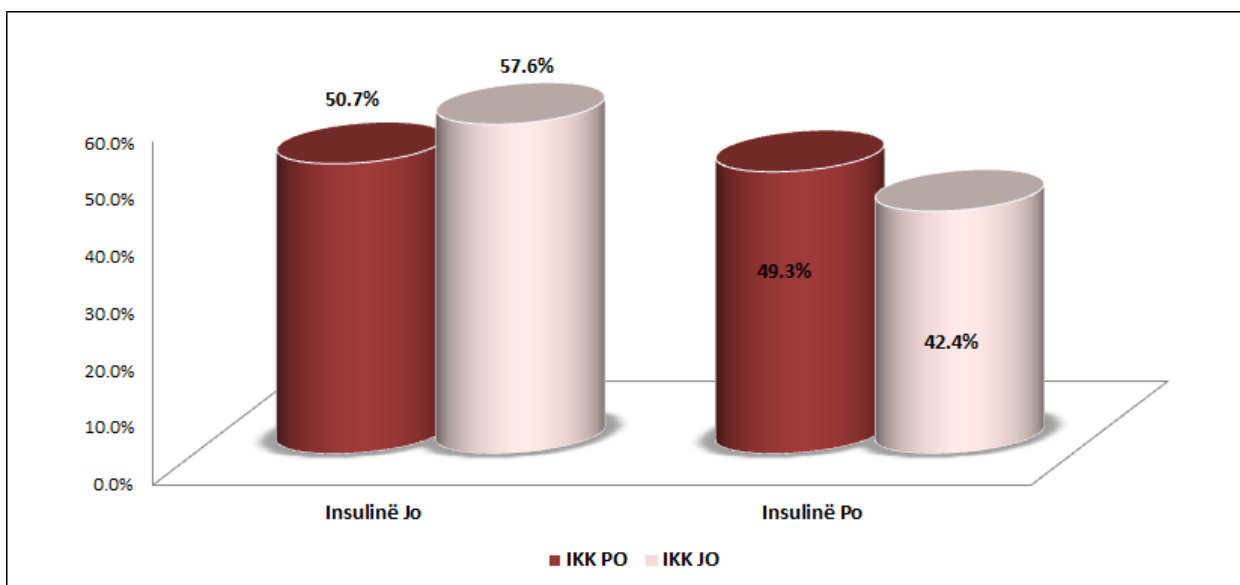
Tabela 22. Lidhja midis midis pacientëve diabetikeve nën insulinoterapi dhe IKK

IKK	Insulinoterapi		Totali	Vlera e P-së
	Jo	Po		
IKK Po	72 (50.7%)*	70 (49.3%)	85 (100.0%)	

IKK Jo	49 (57.6%)	36 (42.4%)	142 (100.0%)	0.190 <sup>‡</sup>
<i>Totali</i>	121 (53.3%)	106 (46.7%)	227 (100.0%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

<sup>‡</sup>Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 27. Lidhja midis midis insulinoterapisë dhe IKK

### Shoqërimi i DM2 dhe SAK tek pacientët diabetikë nën insulinoterapi

Nga ana tjetër në tabelën 23, paraqitet lidhja (shoqërimi) i sëmundjes së diabetit tip2 midis pacientëve me insulinoterapi dhe SAK nga ku evidentohet se prevalenca e SAK midis pacientëve nën insulinoterapi është në mënyrë sinjifikante më e ulët krahasuar me subjektet pa insulinoterapi (36.8% vs. 63.2% respektivisht, P=0.034).

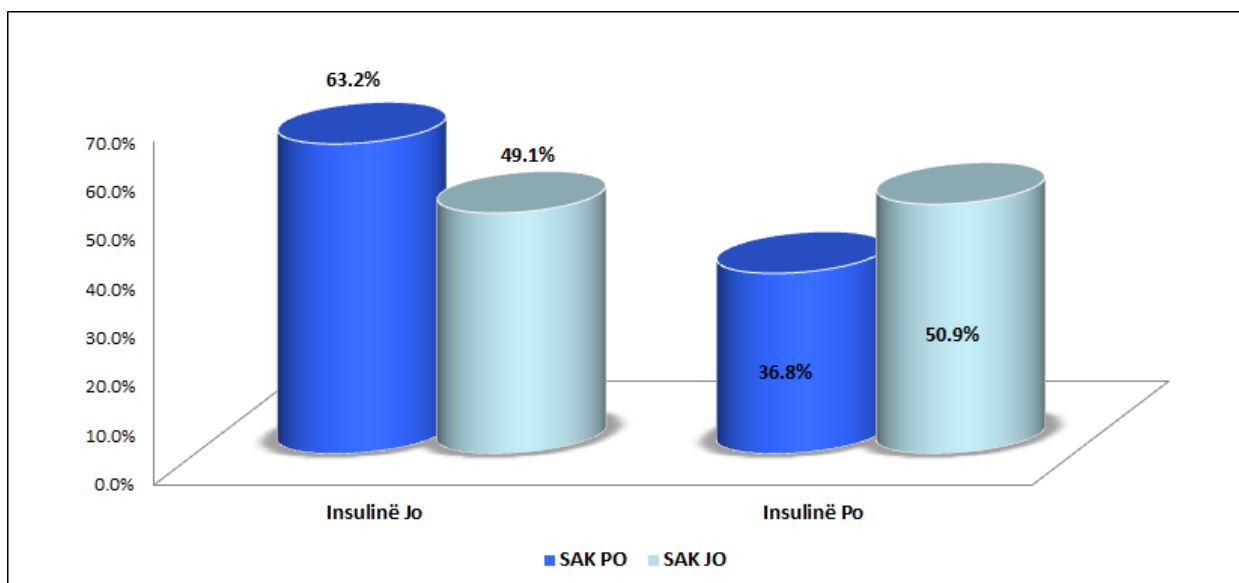
Tabela 23. Lidhja midis midis pacientëve diabetikë nën insulinoterapi dhe SAK

IKK	Insulinoterapi		Totali	Vlera e P-së
	Jo	Po		
SAK Po	43 (63.2%)*	25 (36.8%)	68 (100.0%)	
SAK Jo	78 (49.1%)	81 (50.9%)	159 (100.0%)	

<i>Totali</i>	55 (24.2%)	172 (75.8%)	227 (100.0%)	0.034 <sup>¥</sup>
---------------	------------	-------------	--------------	--------------------

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

<sup>¥</sup>Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 28. Lidhja midis midis insulinoterapisë dhe SAK

### Diferencat gjinore tek DM2 dhe SAK

Më poshtë (Tabela 24, Grafiku 29) paraqitet shpërndarja e SAK, ku raportohej se prevalenca e saj është më e lartë tek meshkujt (76.1%) në krahasim me femrat (56.9%), dhe ky ndryshim është statistikisht sinjifikativ ( $P < 0.01$ ).

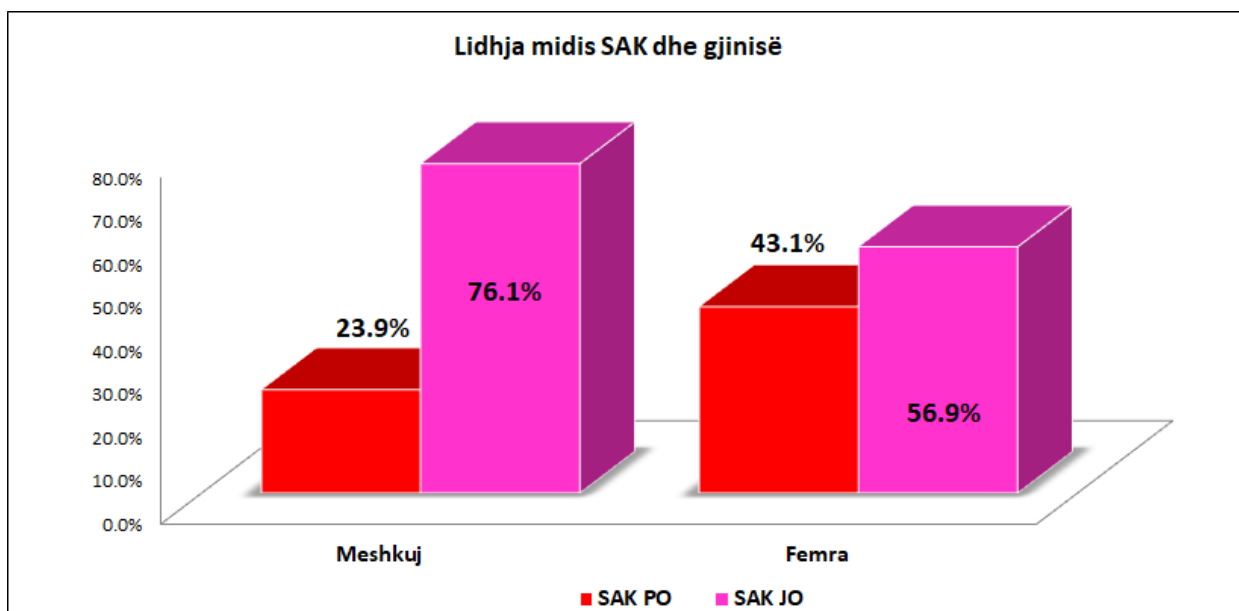
Tabela 24. Shpërndarja e SAK sipas gjinisë

SAK	Gjinia		Totali	Vlera e P-së
	Meshkuj	Femra		
Jo	37 (23.9%)*	31 (43.1%)	68 (30.0%)	

Po	118 (76.1%)	41 (56.9%)	159 (70.0)	<0.001 <sup>¥</sup>
<i>Totali</i>	155 (100%)	72 (100%)		

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas kolonave

<sup>¥</sup>Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 29. Lidhja midis SAK dhe gjinisë

Tabela e mëposhtme (Tabela 25), jep të dhëna mbi shpërndarjen e sëmundjes së DM2 sipas gjinisë së subjekteve pjesëmarrës në studim. Vihet re që prevalenca e diabetit është më e lartë tek subjektet femra (81.9%) në krahasim me meshkujt, por ky ndryshim nuk është statistikiht sinjifikativ (P=0.093).

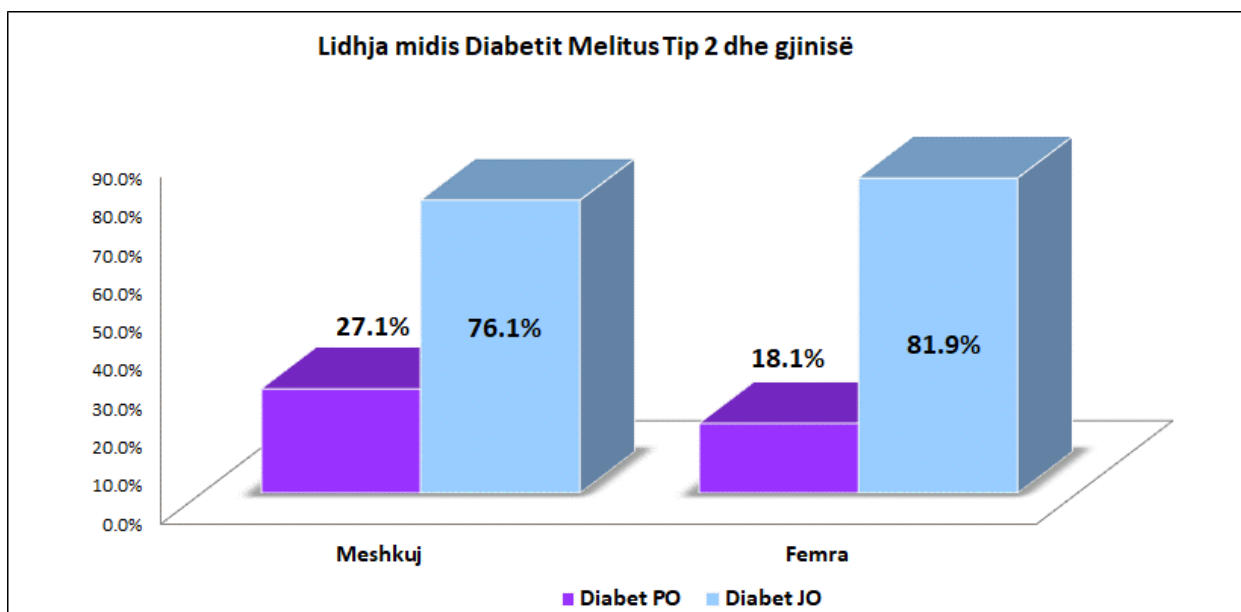
Tabela 25. Shpërndarja e diabetit tip 2 sipas gjinisë

Diabeti	Gjinia		Totali	Vlera e P-së
	Meshkuj	Femra		
Jo	42 (27.1%)*	13 (18.1%)	55 (24.2%)	0.093 <sup>¥</sup>
Po	113 (72.9%)	59 (81.9%)	172 (75.8%)	

<i>Totali</i>	155 (100%)	72 (100%)		
---------------	------------	-----------	--	--

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas kolonave

¥Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 30. Lidhja midis diabetit melitus tip2 dhe gjinisë

### **Lidhja e DM2 me gjininë, SAK dhe IKK.**

Gjithashtu mëposhte në tabelën 26, jepen detaje mbi lidhjen e DM2 me gjininë, SAK dhe IKK-në, ku raportohet që të ketë evidencë të një ndryshimi sinjifikativ gjinor: OR=2.34, 95% CI=1.28-4.25, P=0.006.

Pra, tek meshkujt gjasat e insuficiencës kardiake janë rreth 2.3 herë më të larta tek subjektet me diabet dhe SAK ne krahasim me femrat.

Tabela 26. Lidhja mes gjinisë, SAK, IKK dhe DM2

Variabli	OR	95% CI	Vlera e P-së
----------	----	--------	--------------

Gjinia	2.3	1.28-4.25	0.006 <sup>‡</sup>
IKK	1.3	0.72-2.36	0.384
DM2	1.4	0.67-2.28	0.408

<sup>‡</sup>Vlera e e P-së sipas testit ANOVA

### Lidhja e DM2 dhe grup-moshës tek pacientët me SAK

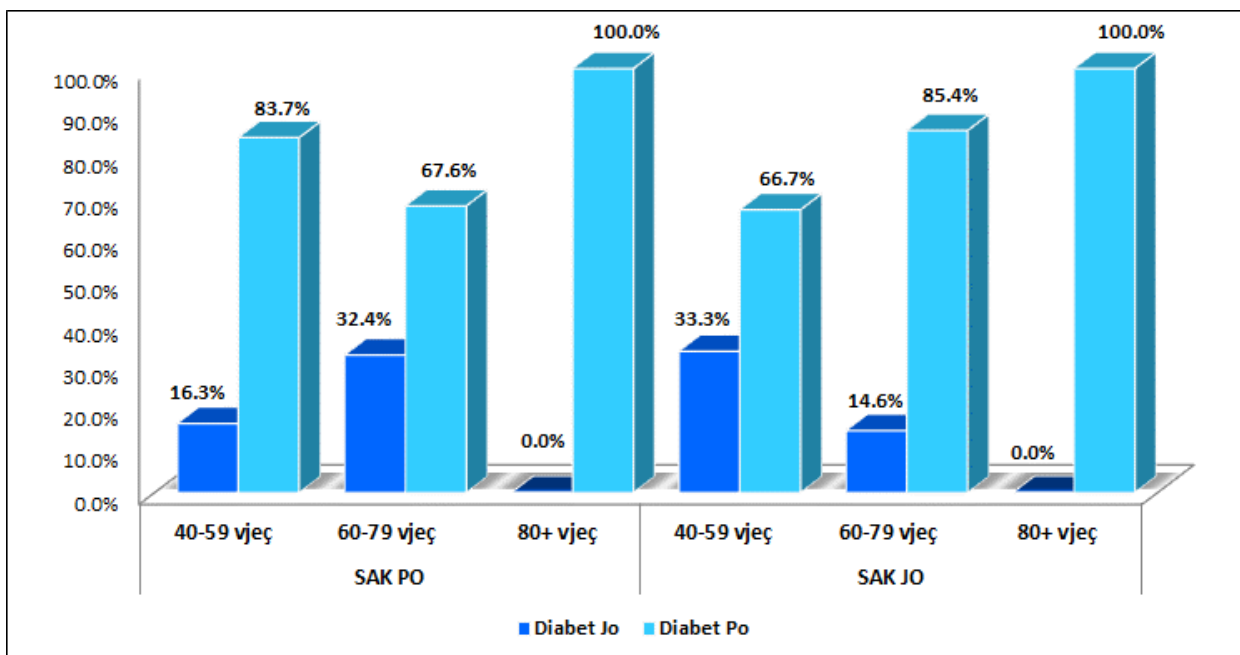
Nga ana tjetër në tabelën 27, paraqitet lidhja (shoqërimi) i sëmundjes së diabetit midis pacientëve me SAK dhe grup-moshës së pacientëve të përfshirë në studim nga ku ka evidencë të një lidhje sinjifikante statistikore ( $P=0.028$ ) me grup-moshën më të madhe mbi 80 vjeç (100%). Situata e kundërt raportohet ( $P=0.177$ ) tek subjektet pa SAK, në të cilët prevalenca e diabetit është më e lartë në grup-moshën mbi 80 vjeç por pa lidhje të rëndësishme statistikore.

Tabela 27. Lidhja midis midis pacientëve diabetikë me SAK dhe grup-moshës

SAK		Diabeti		Totali	Vlera e P-së
		Jo	Po		
Po	40-59 vjeç	7 (16.3%)*	36 (83.7%)	43 (100%)	0.028 <sup>‡</sup>
	60-79 vjeç	35 (32.4%)	73 (67.6%)	108 (100%)	
	80+ vjeç	0 (0.0%)*	8 (100.0%)	8 (100%)	
	<i>Totali</i>	13 (19.1%)	55 (80.9%)	68 (100%)	
Jo	40-59 vjeç	6 (33.3%)*	12 (66.7%)	18 (100%)	0.177
	60-79 vjeç	7 (14.6%)	41 (85.4%)	48 (100%)	
	80+ vjeç	0 (0.0%)*	2 (100.0%)	2 (100%)	
	<i>Totali</i>	13 (19.1%)	55 (80.9%)	68 (100%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

<sup>‡</sup>Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 31. Lidhja midis midis pacientëve diabetikë me SAK dhe grup-moshës

Gjithashtu në tabelën 28, paraqitet lidhja (shoqërimi) i sëmundjes së diabetit midis pacientëve me SAK dhe gjinisë së tyre, nga ku evidentohet që tek subjektet me SAK, prevalenca e diabetit është lehtësisht më e lartë ( $P=0.189$ ) më e lartë tek femrat krahasuar me meshkujt (87.1% vs. 75.7% respektivisht), por pa shfaqur lidhje sinjifikante statistikore.

Kjo lidhje vazhdon të mos shfaqë sinjifikancë statistikore ( $P=0.296$ ) tek subjektet pa SAK, pavarësisht se prevalenca e diabetit është lehtësisht më e lartë tek femrat (78%) në krahasim me meshkujt (72%).

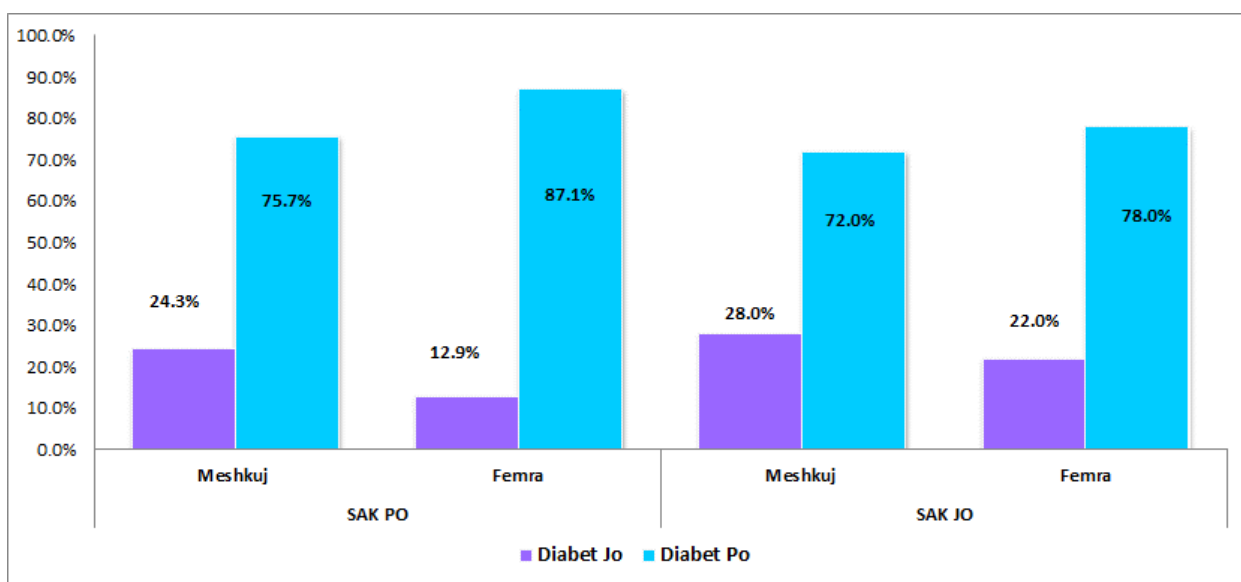
Tabela 28. Lidhja midis midis pacientëve diabetikë me SAK dhe gjinisë

SAK		Diabeti		Totali	Vlera e P-së
		Jo	Po		
Po	Meshkuj	9 (24.3%)*	28 (75.7%)	37 (100%)	0.189 <sup>¥</sup>
	Femra	4 (12.9%)	27 (87.1%)	31 (100%)	
	<i>Totali</i>	13 (19.1%)	55 (80.9%)	68 (100%)	

Jo	Meshkuj	33 (28.0%)	85 (72.0%)	118 (100%)	0.296
	Femra	9 (22.0%)	32 (78.0%)	41 (100%)	
	<i>Totali</i>	28 (23.1%)	93 (76.9%)	121 (100%)	

\*Numrat dhe përqindjet në kllapa sipas rreshtave

‡Vlera e P-së sipas testit Hi Katror



Grafiku 32. Lidhja midis midis pacientëve diabetikë me SAK dhe gjinisë

Në një analizë të veçantë, prania e diabetit melitus tip 2 është dikotomizuar në DM2 *po* në krahasim me DM2 *jo*.

Analiza e regresionit logjistik binar u realizua me prezantimin e DM2, si ndryshor i varur (rezultati) (i dikotomizuar në: DM2 *po* dhe DM2 *jo*) dhe karakteristikat socio-demografike, si ndryshorë parashikues (të pavarur).

Tabela 29 paraqet vlerësimet nga analiza e regresionit logjistik binar bruto (të paaxhustuar). Në modelet bruto, DM2 është i lidhur në mënyrë sinjifikante me moshën më të vjetër (OR=14.1, 95% CI=10.1-19.6), nivelin arsimor të ulët (OR=3.5, 95%



CI=2.7-4.6), me statusin e pensionit (OR=7.6, 95% CI=5.8-10.05) dhe me gjininë (meshkuj përkundrejt femrave) (OR=2.3, 95% CI=0.94-1.4)

Tabela 29. Lidhja (shoqërimi) i Diabetit Melitus Tip 2 me karakteristikat socio-demografike të pjesëmarrësve në studim; rezultate të paaxhustuara nga regresioni logjistik binar

Ndryshori	OR*	95%CI*	VLERE E P-së *
Gjinia:			
Femra			
Meshkuj	2.35	0.94-1.40	
Grup-mosha:			<0.001 (2)†
40-59 vjeç			-
60-79 vjeç	4.94	3.68-6.63	<0.001
80+ vjeç	14.06	10.05-19.57	<0.001
Niveli edukimit:			<0.001 (2)
I lartë			-
Mesatar	1.40	1.07-1.83	0.016
I ulët	3.49	2.67-4.58	<0.001
Statusi i punësimit:			<0.001 (2)
I punësuar			-
Invalid	1.40	1.07-1.83	0.021
I papunë	2.41	1.85-3.14	<0.001
Pension	7.66	5.84-10.05	<0.001

Raporti i gjasave (OR: diabet po vs. diabet jo), 95% CIs dhe vlera e P-së nga Regresioni Logjistik Binar bruto (i paaxhustuar).

† Vlera e përgjithshme e p-së dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

Nga ana tjetër, Tabela 30 paraqet vlerësimet përkatëse sipas regresionit logjistik binar, të axhustuar për shumë ndryshore, duke kontrolluar njëkohësisht për të gjitha karakteristikat socio-demografike të pjesëmarrësve në studim.

Pas axhustimit të njëkohshëm për të gjitha karakteristikat socio-demografike, kishte ende të dhëna të një lidhje shumë të fortë midis DM2 dhe moshës më të vjetër të pjesëmarrësve në studim (OR=6.6, 95% CI=3.8-11.6).

Nga ana tjetër, nuk evidentohet lidhje sinjifikante statistikore me gjininë, ose nivelin arsimor, por një lidhje e fortë me statusin e pensionit: (OR=2.9, 95% CI=1.84-4.72).

Tabela 30. Lidhja (shoqërimi) DM2 me karakteristikat socio-demografike të pjesëmarrësve në studim; rezultate të axhustuara për shumë ndryshore nga regresioni logjistik binar

Gjinia:			
Femra			
Meshkuj	1.88	0.92-1.50	<0.001
Grup-mosha:			<0.001 (2)†
40-59 vjeç			-
60-79 vjeç	4.53	3.25-6.31	<0.001
80+ vjeç	6.64	3.79-11.63	<0.001
Niveli edukimit:			0.123 (2)
I lartë			-
Mesatar	0.80	0.57-1.12	0.197
I ulët	1.07	0.73-1.56	0.742
Statusi i punësimit:			<0.001 (2)
I punësuar			-
Invalid	0.80	0.57-1.12	0.192
I papunë	1.73	1.26-2.37	<0.001
Pension	2.95	1.84-4.72	<0.001

Raporti i gjasave (OR: diabet po vs. diabet jo), 95% CIs dhe vlera e P-së nga Regresioni Logjistik Binar multivariat i axhustuar.

† Vlera e përgjithshme e p-së dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

Të dhënat më poshtë paraqesin rezultatin e numrit të përgjithshëm të sëmundjeve të pranishme tek pacientët e përfshirë në studim sipas pranisë së sëmundjes së diabetit (Diabet JO kundrejt Diabet PO).

Vlera mesatare e numrit të përgjithshëm të sëmundjeve të pranishme tek pacientët e përfshirë në studim ishte më e lartë tek pacientët me diabet në krahasim me pacientët pa diabet (2.87 vs. 3.12, përkatësisht, P=0.035) (Tabela 26 – modeli 1).

Pak a shumë të njëjtat rezultate ishin evidente pas kontrollit (axhustimit) për efektin e moshës së pacientëve (modeli 2) dhe pas kontrollit (axhustimit) shtesë për efektin e gjinisë së pacientëve (modeli 3).

Kontrolli (axhustimi) i mëtejshëm për nivelin e edukimit, i theksoi disi ndryshimet e vlerave mesatare të rezultatit të sëmundjeve të pranishme mes pacientëve të sëmurë me diabet kundrejt pacientëve të cilët nuk kishin diabet (modeli 4).

Së fundi, pas kontrollit të mëtejshëm për gjendjen e punësimit (modeli 5), kishte evidencë të një vlere mesatare sinjifikativisht më të lartë të rezultatit të pranisë së shumë sëmundjeve tek pacientët e sëmurë me diabet kundrejt pacientëve të cilët nuk kishin diabet (2.92 vs. 3.22, përkatësisht,  $P=0.048$ ) (Tabela 31).

Tabela 31. Niveli mesatar i sëmundjeve kardiovaskulare të pranishme tek pacientët bazuar në praninë e sëmundjes së diabetit (Diabet Po vs. Diabet Jo); vlerat mesatare të sëmundjeve nga Modeli i Përgjithshëm Linear

Modeli	Mesatarja*	95%CI	P
Modeli 1 <sup>†</sup> :			
Diabet Jo	2.87	2.70-3.31	0.035
Diabet Po	3.12	2.83-3.21	
Modeli 2 <sup>‡</sup> :			
Diabet Jo	2.87	2.69-3.28	0.029
Diabet Po	3.11	2.80-3.22	
Modeli 3 <sup>¶</sup> :			
Diabet Jo	2.87	2.70-3.31	0.035
Diabet Po	3.12	2.83-3.21	
Modeli 4 <sup>§</sup> :			
Diabet Jo	2.76	2.83-3.40	0.023
Diabet Po	3.19	2.77-3.27	
Modeli 5 <sup>**</sup> :			
Diabet Jo	2.92	2.99-3.45	0.048
Diabet Po	3.22	2.87-3.29	

\* Rangu i rezultatit të përgjithshëm të sëmundjeve kardiovaskulare të pacientëve ishte nga 1 (vetëm një sëmundje të pranishme) deri në 6 (pacientë me numrin më të madh të sëmundjeve të pranishme).

<sup>†</sup> Modeli 1: rezultatet bruto (të pa axhustuara, ose të pa kontrolluara për faktorët e tjerë).

‡ Modeli 2: rezultatet e kontrolluara (axhustuara) për moshën e pacientëve.

¶ Modeli 3: rezultatet e kontrolluara (axhustuara) për moshën dhe gjininë e pacientëve.

§ Modeli 4: rezultatet e kontrolluara (axhustuara) për moshën, gjininë dhe nivelin e edukimit të pacientëve.

\*\* Modeli 5: rezultatet e kontrolluara (axhustuara) për moshën, gjininë, nivelin e edukimit dhe gjendjen e punësimit të pacientëve.

## KAPITULLI IV

### 4.DISKUTIMI

Ky studim u krye për të studiuar lidhjen midis diabetit mellitus tip 2 dhe sëmundjes kardiovaskulare, pasi është vënë re një bashkë-ekzistencë dhe korrelim i rëndësishëm i këtyre dy nozologjive dhe faktorëve të tyre riskut.

Në mbarë botën kemi një rritje mjaft të ndjeshme të incidencës së Diabetit Mellitus. Të dhënat më të fundit të përfuara nga projekti i Federatës Ndërkombëtare të Diabetit tregojnë që deri në vitin 2035 numri i personave që do të kenë diabet mellitus do të arrijë 1 në 10 persona.<sup>233</sup> Kostot e drejtpërdrejta të DM i atribuohen kryesisht komplikacioneve makro dhe mikrovaskulare si sëmundjeve të arterieve koronare, infarkt të miokardit, hipertensionit, sëmundjeve periferike vaskulare, sëmundjeve renale, neuropatisë etj.<sup>236</sup> Në 2011 rreth 63 milion evropianë kishin IGT. Një total prej prej 281 milion burra dhe 317 milion gra nw mbarë botën kanë vdekur me DM në 2011, shumica si pasojë e SKV. Shpenzimet shëndetësore për DM në 2011 u vlerësuan 75 bilion euro dhe është projektuar të rritet në 90 bilion në 2030.<sup>1</sup> Ekziston një lidhje e ngushtë ndërmjet diabetit dhe sëmundjeve kardiovaskulare. SKV janë shkaku më i përhapur i vdekshmërisë dhe morbiditetit në popullatën diabetike.<sup>129</sup> Sipas Haffner et. al, pacientët e diagnostikuar me DM2, kanë një vdekshmëri të lartë deri në 80% si pasojë e sëmundjeve kardiovaskulare.<sup>229</sup> Norma e vdekjeve të SKV në Shtetet e Bashkuara është 1.7 herë më e lartë në mesin e të rriturve (> 18 vjeç) me DM2 sesa tek ata të pa diagnostikuar me DM2, kryesisht për shkak të rritjes së rrezikut të infarkt të miokardit.<sup>129</sup> Ky rrezik në rritje i vdekshmërisë si pasojë e SKV në pacientët me diabet haset shumë si tek meshkujt ashtu dhe tek femrat.<sup>16</sup> Rreziku relativ për morbiditet dhe vdekshmëri të SKV në të rriturit me diabet varion nga 1 në 3 në meshkuj dhe nga 2 deri në 5 në femra krahasuar me ato të atyre pa diabet.<sup>16,17</sup> Bittencourt et al, në punimin e tyre lidhur me bashkëveprimin e faktorëve të rrishtit të sëmundjeve kardiovaskulare në pacientët diabetikë, shpjegojnë që ; pacientët me DM2 kanë një risk trefish më të lartë të zhvillimit të SKV (si p.sh, zhvillimi i aterosklerozës dhe komplikacioneve klinike të tij, të tilla si insult, infarkt miokardi dhe sëmundje vaskulare periferike) krahasuar me individët jo-diabetikë.<sup>244</sup>

Sipas ISHP<sup>232</sup>, prevalenca e diabetit në Shqipëri në popullatën adulte është 1.9%, që do të thotë se kemi afërsisht 60 mijë diabetikë të njohur, por duhet theksuar se në fakt numri duhet të jetë 2-3 herë më i lartë, pasi në disa depistime të kryera në Tiranë (2004,2006, 2008, 2009,2010) prevalenca e diabetit të padiagnostikuar ka qënë 3-4%, që do të thotë se në realitet shifra e përafërt e diabetikëve duhet të jetë 120-150 mijë. Në vëndet e zhvilluara diabeti dhe numri më i madh i diabetikëve haset në mosha mbi 65 vjeç, ndërsa në vëndet në zhvillim, ku bën pjesë edhe vëndi ynw, diabeti dhe numri më i madh i diabetikëve haset në moshat 45-64 vjeç, por vitet e fundit DM2 po takohet më shpesh edhe në moshat 30-40 vjeç. Rreth 80% e njerëzve me diabet jetojnë në vëndet me të

ardhura të pakta dhe të mesme dhe mendohet se vdekjet nga diabeti në 10 vitet e ardhshme në këto vende do të rritet me 80%.

Pikërisht këtu qëndron edhe rreziku i diabetit që po prek moshat që janë aktive për punë, por këmbanat po bien sepse forma e DM2 po takohet edhe tek fëmijët. Janë parë se faktorët që ndikojnë në këto rezultate janë të pavarura apo të bashkëvarura duke e bërë të domosdoshme studimin e tyre. Duke u bazuar në numrin në rritje të të sëmurëve me DM2 në dekadat e ardhshme, si pasojë e bashkërendimit multifaktorial, si dislipidemia, pesha trupore, moshë, gjinia, rraca, herediteti, stili i jetës, niveli socio-ekonomik, etj si dhe komorbiditetet si HTA, IKK, SAK, çrregullimet e ritmit, atëherë u vlerësua si shumë e rëndësishme ndërhyrja sa më e hershme në depistim, diagnostikim dhe trajtim primar dhe sekondar, në mënyrë që të parandalohen apo vonohen komplikacionet makro dhe mikro-vaskulare tek pacientët me çrregullime të metabolizmit të glukozës dhe diabetikë tip2. Diabeti është një sëmundje me zhvillim të ngadaltë, dhe shpesh” të heshtur” ndaj thelbësore është sensibilizimi, informimi i komunitet për njohjen e diabetit.

Për këtë arsye ne kemi ndërmarrë këtë studim për të evidentuar se si faktorët e riskut kanë ndikuar në sëmundjet kardiovaskulare tek pacientët diabetike tip 2, ku ndër sëmundjet kardiovaskulare, ne jemi përqëndruar tek Sëmundja e Arterieve Koronare.

Në studim u përfshinë 227 pacientë të shtruar në Klinikën II të Kardiologjisë dhe Reanimacioni i Kardiologjisë, Në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” Tiranë, gjatë periudhës Janar-Dhjetor 2013. 172 pacientë ishin me DM2 dhe sëmundje kardiake kurse 55 pacientë të diagnostikuar me probleme kardiake por pa DM2, që u përdorën si grup kontrolli.

Bazuar në karakteristikat e përgjithshme të popullatës të marrë në studim, kemi një mbizotërim të dukshëm të meshkujve [67.5% (152/227 raste)] krahasuar me femrat [32.5% (75/227 raste)]. Moshë mesatare në këtë studim rezultoi 66.76 ±3.7 vjeç, ndërsa moshë minimale është 41 vjeç dhe ajo maksimale 88 vjeç. Raca e bardhë paraqet një predominancë të theksuar kundrejt racës së zezë 90.4% me 9.6% respektivisht.

Pacientët referonin nivele të ndryshme të arsimit në momentin e shtrimit në pavion. Ata me nivel arsimor 8-vjecar janë 17.1% të rasteve, ata me arsim të mesëm 57.5% të rasteve dhe ata me arsim të lartë 10.5% të rasteve. Për 14.9% të rasteve pacientët nuk e kanë referuar nivelin e tyre arsimor.

Në momentin e hospitalizimit, 49.1% e pacientëve ishin në pension, 24.1% ishin të papunë, 14.5% e tyre ishin invalidë dhe 12.3% e tyre ishin në marrëdhënie pune.

Lidhur me aktivitetin fizik, secili prej pacientëve është pyetur për nivelin e aktivitetit fizik dhe janë raportuar tre nivele të tij, aktivitet i lehtë, i moderuar dhe i rëndë. Pas përpunimit të të dhënave, 60.5% e tyre kryejnë aktivitet fizik të lehtë, 37.3% kryejnë aktivitet fizik të moderuar dhe vetëm 2.2% kryejnë një aktivitet të rëndë fizik.

Përsa i përket të dhënave të parametrave truporë (indeksi i masës trupore, perimetri abdominal dhe perimetri i vitheve) të 227 rasteve të marra në studim, rezultoi që mesatarja për BMI është 27.28 me minimum 19.8 dhe maksimum 37.8 për të dy gjinitë, mesatarja e perimetrit abdominal dhe atij të vitheve është 91.19 cm dhe 86.7 cm respektivisht. Si minimum të perimetrit abdominal kemi masën 45cm dhe maksimum 145cm, ndërsa për perimetrin e vitheve minimum është masa 47cm dhe maksimum 147cm. Pjesa më e madhe e pacientëve 67.1% bëjnë pjesë në klasën e BMI mbi peshë. Obezë klasa I janë 16.2% e pacientëve dhe obezë klasa e II janë 2.6% e pacientëve. Në peshë normale janë 14% e pacientëve. Përsa i përket perimetrit abdominal, pjesa më e madhe e pacientëve i përkasin parametrave 60 - 90 cm (48.7% të rasteve) dhe  $\geq 91$  cm (47.8% të rasteve). Ata të cilët kanë një perimetër  $\leq 60$  cm përbëjnë dhe pjesën më të vogël të rasteve (3.5%). Pacientët me perimetër të vitheve 61-90 cm përfaqësojnë 51.8% të rasteve, ata me  $\geq 91$  cm 35.5% të rasteve dhe ata me perimetër më  $\leq 60$  cm përfaqësojnë 12.7% të rasteve.

### **Lidhja midis DM2 dhe Dislipidemisë me SAK**

Nga të dhënat e paraqitura evidentohet që midis pacientëve me dislipidemi dhe sëmundjen e arterieve koronare, diabetikët janë rreth 75 (75.8%) nga 227 subjekte të përfshirë në studim, duke shfaqur lidhje (shoqërim) sinjifikant statistikor ( $P=0.048$ ), ndërkohë që kjo lidhje zbehet në pacientët që nuk kanë të pranishme sëmundjen e arterieve koronare ( $P=0.074$ ).

Lidhja midis LDL së rritur dhe riskut kardiovaskular është theksuar në shumë studime epidemiologjike që tregojnë rëndësinë e trajtimit me statina në reduktimin e riskut kardiovaskular tek pacientët që vuajnë me DM2. Kështu ,në një meta-analizë të 14 studimeve ku u përfshinë 18686 pacientë diabetikë, me një kohëzgjatje mesatare 4.3 vjet, me 3247 evente vaskulare, u pa 9% reduktim i mortalitetit nga të gjitha shkaqet dhe 21% reduktim të incidencës për evente vaskulare madhore për cdo mmol/l ulje të LDL-kolesterolit (RR 0.79; 99% CI 0.72–0.87;  $P$  , 0.0001), e ngjashme si tek jo diabetikët. Magnituda e përfitimeve ishte e lidhur me një reduktim absolut të LDL-kolesterolit, duke theksuar lidhjen positive midis LDL- kolesterolit dhe riskut kardiovaskular.<sup>206</sup>

CARDS ( The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study ), vlerëson përfitimet e statinave në pacientët me DM2 dhe që kanë të paktën një faktor rrishtës që e bashkëshoqëron diabetin ; hipertension, duhanpirje, retinopati, albuminuri.<sup>210</sup>

Nga një meta-analize që përfshinë 91.140 pjesëmarrës u raportua që terapia me statina shoqërohet me një risk për instalimin e DM2, i cili rritet me moshën.<sup>206</sup> Por FDA, akoma konsideron që risku i vogël i zhvillimit të DM2, tejkalohehet nga reduktimi i ngjarjeve kardiovaskulare.<sup>208,209</sup>

### **Lidhja midis DM2 dhe gravitetit të SAK**

Shumica por jo të gjitha të dhënat e studimeve kanë gjetur se shtrirja, graviteti i sëmundjes koronare është më i madh tek pacientët diabetikë. Kështu, në studimin “Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI)” që konsistonte në

bërjen e koronarografisë gjatë IAM<sup>217</sup>, u përfshinë 148 pacientë diabetikë dhe 923 jodiabetikë, në të cilët kateterizimi u realizua brenda 90 minutave dhe 7 deri 10 ditë pas terapisë trombolitike<sup>217</sup>. Krahasuar me pacientët jo diabetikë, ata diabetikë kishin një incidencë shumë më të lartë të sëmundjes multivazale (66 kundrejt 46 %). SAK multivazal është i shpeshtë tek pacientët asimptomatikë me DM2, sidomos ata me 2 ose më shumë faktorë rrisht koronar përveç diabetit. Gjithashtu mendohet që ka një lidhje sinjifikante midis gravitetit të sëmundjes koronare dhe kontrollit glicemik.<sup>223</sup>

Studimet që kanë krahasuar të tre parametrat glicemike –FPG, glicemi 2 orë pas ngrënies dhe HbA1C –në të njëjtën kohë për mortalitetin dhe riskun kardiovaskular tregoi që lidhja është më e fortë për gliceminë 2 orë pas ngrënies dhe risku i lidhur me FPG dhe HbA1C nuk është më sinjifikant pas kontrollit për efektin e glicemisë 2 orë pas ngrënies.<sup>14,15</sup>

Në studim u pa që grada e sëmundjes së së arterieve koronare nuk është e lidhur në mënyrë shumë sinjifikante me praninë e diabetit melitus tip 2 në pacientët e përfshirë në studim (P=0.093). Ajo që u vu re ishte fakti se DM2 rrit incidencën e SAK tek të tre grupet e gravitetit krahasuar me pacientët jo diabetikë, por midis pacientëve diabetikë, përqindja e SAK sipas gravitetit ishte afërsisht e njëjtë.

Kjo mund të lidhet me faktin se jo të gjithë pacientët që rezultuan pozitivë apo të dyshimtë për SAK në provën ushtrimore iu nënshtruan procedurës së koronarografisë. Kështu nga të dhënat tona kemi 6 raste me provë ushtrimore pozitive që e refuzuan koronarografinë, si dhe 10 raste diabetikë me PU jokonkluduese për ishemi të induktuar të miokardit, që iu rekomandua koronarografia me planifikim ( pacientë për të cilët nuk kemi të dhëna në ndjekje prospektive)

Nga të dhënat e mbledhura, për të parë korelacionin midis gravitetit të SAK dhe DM2, treguesi më i mirë dhe që tregoi një sinjifikancë të rëndësishme statistikore, ishte glicemia 2 orë pas ngrënies, ku duke iu referuar të dhënave të përfuara, u pa se pacientët me glicemi dy orë pas buke >180 mg/dl, janë 6.3 herë më të rrisht për të patur probleme koronare severe krahasuar me pacientët me glicemi <180 dy orë pas buke CI95% [34-89], ku vlera e p rezultoi 0.001.

Ndërsa korelacioni i HbA1C me gravitetin e SAK, tregoi lidhje jo sinjifikante, me një Pearson Chi-Square 94.7 për CI 95% [0.63-0.75], vlera e p=0.63. Megjithatë duke krahasuar shifrat e % së HbA1C, duket qartë se sa më e lartë të jetë HbA1C aq më shumë pacientë ka të prekur si me SAK jo sever (1 dhe 2 vazal) ashtu edhe me SAK sever (3 vazal dhe trunk komun). Gjithashtu vihet re se në të grupet përkatëse të HbA1C, numri i të sëmurëve me SAK sever është më i lartë sesa numri i të sëmurëve me SAK jo sever.

Sipas studimeve të kryera, rezultoi se mund të ketë një lidhje midis HbA1C dhe gravitetit të sëmundjes koronare. Kjo u sugjerua në një studim ku u panë 315 pacientë që iu nënshtruan koronarografisë për shkak të dhimbjes së gjoksit.<sup>215</sup> HbA1C mesatare rritej në mënyrë progresive në pacientët me 0, 1, 2 3-4 prekje vazale ( respektivisht 6.7, 8.0, 8.8 dhe 10.4, trend ky që ishte shumë sinjifikant). Nuk u pa ndonjë diferencë sinjifikante



midis këtyre 4 grupeve përsa i përket kohëzgjatjes së diabetit ose prevalencës së duhanpirjes, HTA apo dislipidemisë.

Disa të dhëna nga studime të limituara sic është “ndjekja aftagjatë e UKPDS” nuk kanë treguar përfitime makrovaskulare nga terapia intensive në pacientët e diagnostikuar së fundmi me DM2. <sup>202</sup> Rezultatet e “The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes” (ACCORD) kanë treguar se një target në HbA1C midis 7.1 dhe 7.9 % me një mesatare 7.5% mund të jetë më e sigurtë për pacientët që vuajnë për kohë të gjatë me DM2 dhe që janë me risk të lartë kardiovaskular, sesa një target i HbA1C <6.0% ( me një mesatare 6.4%).<sup>201</sup>

### **Korelacioni midis HTA dhe DM2**

Prevalenca e HTA është më e lartë në pacientët diabetikë sesa në popullsinë e përgjithshme<sup>143,44</sup> dhe më shumë se 60% e pacientëve të diagnostikuar me DM2 kanë HTA<sup>145</sup>

Nga të dhënat tona, rezulton që megjithëse rreth 160 pacientë ose (75.8%) janë të prekur nga DM2 dhe HTA në mënyrë të njëkohshme, krahasuar me 51 pacientë ose (22.2%) rezulton të kemi lidhje në kufinj të e sinjifikancës statistikore midis tyre (P=0.049).

Studimet botërore kanë treguar një lidhje shumë të fortë midis DM2 dhe HTA, por në studimin tonë, për shkak të faktorit moshë (që ndikon si në shfaqjen e DM2 ashtu edhe në HTA), kjo lidhje është zbehur pak dhe ka rezultuar në kufinj të e sinjifikancës.

Ndër studimet që mbështesin rëndësinë e HTA dhe mjekimit adekuat të tij për të reduktuar riskun kardiovaskular përmëdim :

Studimin (HOPE) ” TheHeart Outcomes Prevention Evaluation”, i cili tregoi reduktim 25% të IM, insultit apo vdekjes kardiovaskulare për pacientët me sëmundje vaskulare të njohur ose DM2 të randomizuar me placebo ose ramipril. Ky rezultat ishte konsistent me subgrupet e mëparëshme me DM2.<sup>150</sup>

Një tendencë e ngjashme për përfitimet u vu re në subgrupin e pacientëve me DM2 në studimin europian në reduktimin e eventeve kardiake me Perindopril në sëmundjen koronare të qëndrueshme (EUROPA), duke rekrutuar një popullatë me risk më të ulur kardiovaskular.<sup>152</sup>

Studimi ONTARGET krahasoi ACE-I- ramipril me ARB- telmisartan në një popullatë me risk të lartë të ngjashme me atë në HOPE. Në këtë krahasim, telmisartan rezultoi të jetë ekuivalent me ramiprilin në lidhje me outcome-in primar- vdekja nga shkaqet kardiovaskulare, IM, stroke dhe hospitalizimet për IKK- ndërsa kombinimi i dy preparateve shkaktoi efekte të shumta anësore pa rritje të përfitimeve.<sup>210</sup>

Duhet theksuar se obeziteti, moshja dhe shfaqja e sëmundjes renale rrisin më tepër prevalencën e hipertensionit. DM2 dhe HTA janë faktorë risku shtesë për SKV. Ndërsa

prania e DM2 dyfishon riskun CV te burrat dhe trefishon atë tek grate; hipertensioni shkakton një rritje 4-fishe në riskun kardiovaskular tek pacientët me DM2. <sup>147,148</sup>

### **Korelacioni midis IKK dhe DM2**

Në studim është parë lidhja mes DM2 dhe insuficiencës kardiake, nga ku evidentohet që midis personave me diabet, rreth 81.2% e tyre kanë të pranishme edhe insuficiencën kardiake, përkundrajt 18.8% të cilëve që nuk e kanë të pranishme këtë nozologji, ndërkohë që nëse krahasohet % e personave diabetikë me dhe pa IKK nuk shohim ndonje diferencë të madhe, 81.2% përkundrajt 72.5%, (P=0.094).

Duhet theksuar se prevalenca e insuficiencës kardiake në popullatën e përgjithshme është 1-4% dhe 0.3-0.5% e pacientëve kanë njëkohësisht edhe IKK edhe DM2. Incidenca e lartë e IKK në pacientët me DM2 është konfirmuar gjithashtu edhe nga National Health and Nutrition Examination Survey, vëzhgim i cili ka treguar se DM2 është një faktor risku i pavarur për insuficiencën kardiake me një HR (1.85) në DM2, krahasuar me pacientët jo diabetikë. <sup>157</sup>

Ndërkohë, prevalenca e DM2 në popullatën e përgjithshme është 6-8%, por e rishikuar nga McDonald et al., është më e lartë në njerëzit me IKK simptomatike (12-30%) duke u rritur deri në 40% në pacientët e hospitalizuar. <sup>162</sup>

Sipas studimit të bërë nga Boonman-de Winter et al. <sup>169</sup> me një grup prej 581 pacientësh gjermanë mbi moshën 60 vjeç që vuajnë nga DM2 u raportua se : 28% kishin IKK dhe nuk ishin në dijeni ; 5% kishin EF të ulur të ventrikulit të majtë ;23% kishin EF të ruajtur të ventrikulit të majtë. Prevalenca rritet shpejt me moshën dhe IKK me funksion të ruajtur është më e zakonshme tek femrat se tek meshkujt.

Kështu nga studimet e bëra në atë pjesë të popullsisë që vuan nga insuficiencia kardiake, u pa një prevalencë të DM2 nga 12-30% ,prevalencë kjo që rritet me moshën. DM2 është një faktor risku madhor i pavarur në zhvillimin e IKK. Në studimet e bëra në Framingham, risku relativ i IKK në pacientët me DM2 (45-74 vjeç) është dyfishuar për burrat dhe është gjashtëfishuar për femrat <sup>159</sup>.

Megjithatë popullata me IK është më e moshuar se popullata e përgjithshme. Duhet theksuar se prevalenca e pacientëve me DM2 është më e ulët në studimet mbi IKK, duke indikuar një selektim paragjykses kundrejt personave të rinj në moshë apo /ose pacientë diabetikë më pak të sëmurë. Ka pak informacion mbi incidencën e DM2 në popullsinë me IKK, por në një studim në popullsinë e moshuar italiane, diabeti për herë të parë u vu re në 29% gjatë ndjekjes 3 vjeçare në krahasim me 18 % në grupin e kontrollit pa IK <sup>158</sup>. Kur personat me një ose 2 vizita në studimin Reykjavik (n= 7060) u ndoqën për një periudhë 30 vjeçare, u pa se DM2 dhe IK nuk parashikonin njëra-tjetrën në mënyrë të pavarur POR glicemia esëll dhe BMI ishin faktorë risku të rëndësishëm si për çrregullimet e glukozës ashtu edhe për IK <sup>160</sup>.

IKK ishte shkak madhor i hospitalizimeve në pacientët me DM2 në studimin DIABHYCAR, që investigonte hospitalizimet e diabetikëve me albuminuri<sup>161</sup>.

Nga ana tjetër DM2 rriste riskun e hospitalizimeve në pacientët me IKK në studimin BEST<sup>167</sup>.

Në studimin MERIT- HF<sup>169</sup>, pacientët me IKK dhe DM2 kishin një hospitalizim 1 vjeçar prej 31 % krahasuar me 24% për ata pa DM2.

Ka faktorë risku të pavarur lidhur me zhvillimin e IK në pacientët që vuajnë nga DM2: HbA1C e rritur; index i lartë i masës trupore (BMI); moshë e madhe; SAK; retinopatia; nefropatia dhe përdorimi i insulinës. Gjithashtu në studime të kohëve të fundit, sëmundja renale në stadi terminale, nefropatia, proteinuria dhe albuminuria, retinopatia dhe kohezgjatja e DM2 ishin të lidhuara me isufiçencën kardiakë dhe progresionin e saj.<sup>161</sup>

### **Lidhja midis disfunktionit diastolik dhe DM2**

Disfunksioni ventrikular i majtë është diagnostikuar në 26% të rasteve dhe 25% e tyre kishin disfunkcion diastolik. Kjo i jep një rëndësi të madhe kërkimit për shenja dhe simptoma që flasin mbi kompromentimin e funksionit kardiak në pacientët me DM2.<sup>163</sup>

Kështu, në studimin tonë u vlerësuan pacientët me disfunkcion diastolik dhe që janë diagnostikuar me DM2. Pacientët të cilët kanë disfunkcion diastolik janë 95/228 raste gjithësej. Nga këta 82 raste (85.7%) janë diagnostikuar me diabet mellitus tip 2 dhe 13 (14.3%) nuk janë diagnostikuar me diabet. Pacientët të cilët nuk paraqesin një disfunkcion diastolik janë 133/227 të rasteve gjithësej prej të cilëve 95 (71.4%) janë diagnostikuar me DM2 dhe 38 (28.6%) janë pa diabet.

Në diabetikët tip 2 të mirëkontrolluar dhe pa shenja të prekjes së miokardit, shpeshtësia e disfunktionit diastolik të ventrikulit të majtë është shumë më e madhe nga sa mendohet. Një studim në diabetikë tip 2 të mirëkontrolluar, pa komplikacione diabetike, hipertension, koronaropati, insuficencë kardiakë kongjестive, sëmundje të tiroides ose nefropati, tregoi se disfunksioni diastolik i VM ishte prezent në 60% të pacientëve, nga të cilët 28 % kishin një patern pseudonormal të mbushjes ventrikulare (duke treguar presione të rritura të mbushjes), dhe 32% kishin dëmtim të relaksimit ventrikular.<sup>180</sup>

Një studim i ngjashëm në pacientë diabetikë tip 1 pa prekje kardiakë, tregoi shpejtësi maksimale mitrale të hershme të ulur dhe të vonshme të rritur, kohë të zgjatur dekselerimi dhe kohë të zgjatur të relaksimit izovolumik, pavarësisht nga përmasat normale të ventrikulit të majtë dhe pavarësisht nga funksioni sistolik normal. Disa studime krahasuese mes diabetit tip 1 e 2, tregojnë prevalencë më të madhe të dëmtimit miokardial preklinik në diabetin tip 2.

Në KD disfunksioni sistolik pergjithesisht zhvillohet relativisht vonë, pasi ka ndodhur paraprakisht një disfunkcion sistolik i rëndësishëm. Sipas studimeve, shumë nga pacientët me funksion sistolik normal në qetësi mund të shfaqin anomali gjatë sforcove fizike ose testit të dobutaminës. Kjo tregon se rezerva sistolike e ventrikulit të majtë është e ulur.

Mendohet se ulja e fraksionit të ejectionit gjatë sforcos fizike mund të lidhet me ndryshimet e ngarkesës ventrikulare dhe/ose me inervimin autonom kardiak më tepër se sa me dëmtimet e kontraktilitetit.<sup>173</sup>

Në studimin e Norager et al., në ekokardiografinë nën dobutaminë u pa një IET më e rritur në grupin e 50 pacientëve të sapodiagnostikuar me infarkt miokardi, krahasuar me grupin e 25 pjesëmarrësve të shëndetshëm. Megjithatë, IET nuk mund të përdoret si vlerësuesi i vetëm i ishemi së miokardiale sepse nuk jep informacion mbi presionet miokardiale gjatë diastolës ose ndryshimet e parangarkesës sistolike. Në studimin e Ling et al., IET u përdor si një parametër suplementar në vlerësimin e lëvizshmërisë së murit kardiak, me synim zbulimin e ishemi së miokardiale gjatë ekokardiografisë me dobutaminë.

Studimet e fundit tregojnë se indeksi IET ka rëndësi diagnostike në insuficiencën kardiake NYHA I-III, krahasuar me ekzaminimet e ndryshme invazive. Gjithashtu, indeksi IET ka rëndësi prognostike në morbiditetin dhe mortalitetin kardiovaskular tek të moshuarit.<sup>164</sup>

Duke parë bashkë-ekzistencën e shpeshtë të DM2, HTA dhe SAK, është debatuar nëse disfunzioni diastolik vjen nga çrregullimi metabolik si trigeri primar apo është veprimi sinergjik i të gjithë faktorëve të marrë së bashku.

### **Lidhja midis DM2, SAK dhe IKK.**

Në studimin tonë u pa shoqërimi i shoqërimi i sëmundjes së diabetit tip 2 midis subjekteve me SAK dhe IKK dhe subjekteve pa SAK dhe pa IKK dhe rezultoi që tek subjektet pa SAK, prevalenca e diabetit është pak më e lartë tek individët pa IKK (84.6%) në krahasim me individët me IKK (75.9%), por ky ndryshim nuk është statistikisht sinjifikativ (P=0.534). Nga ana tjetër u evidentua që tek subjektet pa SAK, prevalenca e diabetit është pak më e lartë tek individët me IKK (83.9%) në krahasim me individët pa IKK (68.0%) dhe ky ndryshim është statistikisht sinjifikativ (P=0.038).

Në studimin DIABHYCAR, kombinimi i IKK dhe DM2 rezultoi në 12 herë rritje në mortalitet krahasuar me pacientët me DM2 pa IKK<sup>161</sup> (36 vs 3%).

Studimi SOLVD raportoi DM2 si prediktor i pavarur mortaliteti kryesisht në IK ishemike.<sup>168,169</sup>

Gjithashtu studimet DIAMOND dhe CHARM e raportuan DM2 si prediktor mortaliteti të pavarur, pavarësisht etiologjisë.<sup>170,171</sup>

### **Lidhja midis DM2 dhe FA**

Nga të dhënat tona nuk u vu re ndonjë lidhje sinjifikante midis DM2 dhe Fibrilacionit Atrial edhe pse studime të shumta tregojnë një lidhje të rëndësishme të Fibrilacionit Atrial dhe DM2.

Kjo mund të ketë ndodhur për faktin që tek të sëmurët e marrë në studim, kishte një numër të vogël të pacientëve me FA (13 gjithsej) nga të cilët 8 të diagnostikuar me DM2, gjë e cila nuk na dha të dhëna të rëndësishme.

Në një studim recent ku u përfshinë 11140 pacientë diabetike u pa se FA është shumë i shpeshtë në DM2 dhe u tregua që kur DM2 dhe FA bashkë-ekzistojnë ka një risk të konsiderueshëm më të lartë për mortalitet nga të gjitha shkaqet, vdekje kardio-vaskulare, insult cerebral dhe insuficiencë kardiake.<sup>175</sup>

## **Lidhja midis karakteristikave të stilit të jetesës tek pacientët me DM2 dhe SAK**

### **a.Lidhja midis BMI dhe SAK tek pacientët me DM2**

Treguesi i masës trupore (BMI) është një faktor i rëndësishëm stilit të jetesës dhe nivelet e larta të tij janë një tregues kryesor për shumë sëmundje sidomos lidhur me diabetin dhe sëmundjet kardiovaskulare.

Në studimin tonë shihet se midis subjekteve me diabet të përfshirë në studim, evidentohet një lidhje statistikore në kufinj të sinjifikancës me mbipeshën dhe obezitetin ( $P=0.064$ ). pothuajse 75.2% e subjekteve me diabet janë mbipeshë dhe 72.1% janë obezë.

Në studimin “NHANES III” u panë efektet prognostike të kombinimit të BMI dhe matjes së perimetrit abdominal në mortalitetin e SKV. Kështu, një person me BMI normale por me obezitet central kishte risk mortaliteti dyfish më të lartë sesa një person me BMI të njëjtë dhe pa obezitet central.<sup>232</sup>

Përveç lidhjes me SAK, në mënyrë të vecantë është parë një lidhje e rëndësishme midis obezitetit dhe IKK, sidomos tek ata me EF të ruajtur<sup>233,242</sup>

Në një analizë nga “Framingham Heart Study” në të cilin një numër prej 6000 individesh pa IKK (mosha mesatare 55vjeç) u ndoqën për afërsisht 14 vite, u pa se risku për IKK rritej dyfish tek personat obezë sesa tek ata jo obezë. Pas axhiustimit për faktorët e konfirmuar të riskut (HTA, diabet, hipertrofi e VM, SAK) risku për IKK rritje 5% për meshkujt dhe 7% për femrat për çdo rritje prej 1 kg/m<sup>2</sup> të BMI-së.<sup>159</sup>

Të dhënat nga “Nurses' Health Study and Health Professional Follow-up Study” për të parë lidhjen midis BMI dhe mortalitetit nga të gjitha shkaqet, në meshkujt dhe femrat me diabet, treguan se personat me BMI midis 22.4 dhe 24.9 kishin mortalitet më të ulët.<sup>246</sup>

Lidhja midis BMI dhe mortalitetit nga të gjitha shkaqet u ilustrua në analizën “Prospective Studies Collaboration”. Për çdo 5kg/m<sup>2</sup> rritje të BMI-së shihej një rritje e rëndësishme në mortalitetin nga SAK, insult, DM2, sëmundje renale kronike, dhe kancer.<sup>247</sup>

### **b. Lidhja midis perimetrit abdominal, (c) perimetrit të vitheve dhe SAK tek pacientët me DM2**

Perimetri abdominal është në mënyrë sinjifikante ( $P=0.016$ ) më i madh midis pacientëve më gradën e tretë të sëmundjes së arterieve koronare dhe pacientëve të diagnostikuar me Trunk komun ( $P=0.05$ ), krahasuar me statet e tjera të sëmundjes.

Nga ana tjetër, perimetri i vitheve është në mënyrë shumë sinjifikante ( $P=0.004$ ) më i madh midis pacientëve më gradën e tretë të sëmundjes së arterieve koronare dhe pacientëve të diagnostikuar me Trunk komun ( $P=0.007$ ), krahasuar me statet e tjera të sëmundjes.

Lidhja midis obeziteti abdominal dhe mortalitetit për SKV u evidentua në një studim kohort prej 44.636 grave në studimin "Nurses' Health".<sup>255</sup> Gjatë ndjekjes prej 16 vitesh,risku relativ rritej në mënyrë sinjifikante nga vlera më e ulët deri tek më elarta përsa i përket perimetrin të belit (1.00, 1.04, 1.04, 1.28, and 1.99 respektivisht) pas përshtatjes së BMI dhe faktorëve të tjerë konfundues. Lidhja persistonte edhe midis femrave me peshë normale (BMI 18.5 deri  $<25 \text{ kg/m}^2$ ).

Në një studim tjetër, 27.098 pacientë në 52 shtete u krahasua BMI dhe raporti ble/vithe dhe risku për IM. BMI tregonte një lidhje modeste me IM (odds ratio [OR] 1.44, 95% CI 1.32-1.57) i cili u reduktua në mënyrë sinjifikante pas axhustimit për raportin bel/vithe (OR 1.12, 95% CI 1.03-1.22). Për raportin bel/vithe, OR ishte në mënyrë sinjifikante më e lartë për cdo percentile pasardhëse ( percentilja e katërt OR 1.90, 95% CI 1.74-2.07; dhe percentilja e pestë OR 2.52, 95% CI 2.31-2.74).<sup>256</sup>

Në studimin "NHANES III" u panë efektet prognostike të kombinimit të BMI dhe matjes së perimetrin abdominal në mortalitetin e SKV. Kështu, një person me BMI normale por me obezitet central kishte risk mortaliteti dyfish më të lartë sesa një person me BMI të njëjtë dhe pa obezitet central.<sup>232</sup>

#### **d. Korelacioni i duhanpirjes tek diabetikët me SAK**

Duhanpirja është një faktor i pavarur risku për aterosklerozë në sëmundjen kardiovaskulare, sëmundjen koronare të zemrës, sëmundjen cerebrovaskulare, insuficencën kardiake dhe mortalitetin nga të gjitha shkaqet, me një lidhje të dukshme dozë-dependente.<sup>95,96,98</sup>

Edhe pse lidhja midis duhanpirjes( qoftë aktive, qoftë pasive) dhe sëmundjes koronare të zemrës është e dukshme, mekanizmi nëpërmjet të cilit vendoset kjo lidhje nuk është zbuluar plotësisht. Duket se janë implikuar shumë faktorë pasi duhanpirja ka një sërë efektesh që kontribuojnë në aterogjenezë.<sup>102,103</sup>

Duhanpirja ka lidhje adverse me nivelin e lipideve në serum ( rritje të LDL,TG dhe ulje të HDL) dhe me rezistencën insulinike, duke kontribuar kështu edhe në DM2<sup>103,106</sup> Për më tepër, radikalet e lira në tymin e cigares demtojnë lipidet, duke ndikuar në formimin e pjesëzave të oksiduara proaterogjenike, specifikisht LDL-kolesteroli i oksiduar<sup>106</sup>. Një efekt i ngjashëm është vënë re edhe në duhanpirësit pasivë.<sup>97</sup>

Në studim u pa lidhja (shoqërimi) i sëmundjes së diabetit midis duhanpirjes dhe SAK nga ku rezulton që tek subjektet duhanpirës, prevalenca e diabetit është më e lartë në mënyrë sinjifikante tek individet me SAK krahasuar me ata pa SAK (92.6% vs. 71.7% respektivisht,  $P=0.047$ ).

E njëjta situatë u evidentua edhe tek subjektet ish-duhanpirës, ku prevalenca e diabetit është lehtësisht më e lartë tek individet me SAK (80.0%) në krahasim me individet pa SAK (68%) dhe ky ndryshim nuk është statistikisht sinjifikativ ( $P=0.688$ ).

Gjithashtu u raportua që tek subjektet jo duhanpirës, prevalenca e diabetit nuk ka ndryshim sinjifikant ( $P=0.463$ ) tek individet me SAK (71%) në krahasim me individet pa SAK (78%).

Nga rezultatet e mësipërme të studimit, konkludojmë se duhanpirja rrit rikun e SAK tek DM2, ndëkohë që kjo lidhje zbehet për ish-duhanpirësit apo ata që nuk e pinë duhanin.

Këto të dhëna mbështen edhe nga studime të ndryshme si më poshtë:

Në një studim kohort të 4129 pjesëmarrësve në studimin “Jackson Heart”, pa histori të mëparshme për IKK që u ndoqën për një periudhë kohore rreth 8 vjet, u pa një risk sinjifikisht më i lartë për të zhvilluar IKK midis duhanpirësve (hazard ratio [HR] 2.8, 95% CI 1.7-4.6) dhe ish-duhanpirësve me histori duhanpirjeje mbi 15 paketa/vit (HR 2.1, 95% CI 1.3-3.3) krahasuar me joduhaniqësit.<sup>260</sup>

Në studimin “INTERHEAST”, duhanpirja zinte 36% të riskut për IM për herë të parë në popullsinë e marrë në studim.<sup>257</sup>

Gjithashtu, risku për IM rekurent në një studim tek duhanpirësit që kishin një IM të mëparshëm, ra me 50% për një vit të lënies së duhanit, dhe risku normalizohej me joduhaniqësit për 2 vjet të lënies së duhanit,<sup>205</sup> duke theksuar se pavarësisht vitete të pirjes së duhanit, lënia e tij ka përfitime të mëdha.

#### **e. Lidhja e aktivitetit fizik tek DM2 dhe SAK**

Aktiviteti fizik është i lidhur me një risk më të ulur të SAK dhe vdekjes kardiale, si në prevenimin primar ashtu edhe në prevenimin sekondar. Gjithsesi, evidenca të shumta të bazuara në studime observuese afatgjata, tregojnë se personat që ushtrojnë aktivitet fizik rregullisht, kanë në mënyrë sinjifikante më pak SAK. Por, kjo tip evidence mbetet subjekt për diskutim pasi vendimi për tu ushtruar fizikisht është një nga shumë zgjedhjet e jetës së shëndetshme, ku përfshihen edhe lënia e duhanit dhe dieta.

Në studim u pa shoqërimi i sëmundjes së diabetit midis nivelit të aktivitetit fizik dhe SAK nga ku rezulton që tek subjektet me aktivitete të lehtë fizik, prevalenca e diabetit është lehtësisht më e lartë tek individet me SAK krahasuar me individët pa SAK (83.7% vs. 68.1% respektivisht), dhe ky ndryshim shfaq lidhje statistikore sinjifikative në kufinj të tij ( $P=0.041$ ).

Nuk mund të themi që është e njëjta situatë edhe tek subjektet që raportuan aktivitet të moderuar fizik, ku prevalenca e diabetit është pothuajse e njëjtë tek individet me SAK (76%) në krahasim me individet pa SAK (80%) dhe ky ndryshim nuk është statistikisht sinjifikativ (P=0.443).

Nga ana tjetër u raportua që tek subjektet me nivel të lartë të aktivitetit fizik, prevalenca e diabetit është më e lartë tek individet pa SAK në krahasim me individet me SAK, por ky numër pacientësh (4 pacientë) ishte mjaft i vogël për të arritur në një konkluzion sinjifikant (P=0.699).

Të dhënat e studimit tonë tregojnë se personat që kryejnë aktiviteti fizik të moderuar dhe të rëndë kanë një incidencë më të ulët për sëmundje kardiovaskulare dhe diabet melitus tip2 në krahasim me personat që kryejnë aktivitet fizik të lehtë, duke theksuar rolin protektiv të aktivitetit fizik si në prevenimin primar ashtu edhe në atë sekondar të DM2 dhe SAK.

Observime të ngjashme janë parë tek pacientët diabetike.

Kështu në një studim prospektiv kohort me 2896 adultë diabetikë, ata që ecnin për të paktën 2 orë/javë kishin risk më të ulur kardiovaskular në krahasim me individët fizikisht inaktivë (HR 0.66; 95 % CI 0.45 to 0.96; 1.4 kundrejt 2.1% në vit, respektivisht).<sup>42</sup>

Në një studim të ngjashëm, në 3316 pacientë diabetikë në Finlandë, aktiviteti fizik qoftë në kohën e lirë, qoftë gjatë kohës së punës, ishte i lidhur me një reduktim të mortalitetit kardiovaskular (hazard ratios 0.69 për të dyja) dhe një mortalitet total (hazard ratios 0.67 dhe 0.72, respektivisht).<sup>43</sup>

### **Lidhja midis diabetikëve nën insulinoterapi dhe riskut kardiovaskular (SAK/IKK)**

Trajtimi fillestar i DM2 duhet të përfshijë dietën reduktimin e peshës, aktivitetin fizik të cilat mund të çojnë në arritjen e targetit të HbA1C nëse pacienti ka kompiancë optimale.

Metformina është terapia e indiuar për fillimin e trajtimit ( në rast se nuk është e kundërindikuar) së bashku me ndërhyrjet në stilin e jetës<sup>183</sup>.

Indikacionet e fillimit të insulinoterapisë tek diabetikët tip 2 janë:

Hiperglicemia severe gjatë pezantimit, me simptoma ( p.sh rënie në peshë) apo prani të ketonurisë. Gjithashtu konsiderohet terapia me insulin e kombinuar ose jo me hipoglicemiantë orale për pacientë me glicemi esëll >250mg/dl apo glicemi rastësore >300mg/dl , HbA1C >10% por pa ketonuri apo humbje peshë.<sup>186</sup>

Disavantazhet e insulinoterapisë në DM2 janë hipoglicemia dhe shtimi në peshë.

Përsa i përket riskut kardiovaskular, është parë se insulina, pavarësisht nivelit të glicemisë, krahasuar me hipoglicemiantët oralë, nuk parandalon apo rrit eventet makrovaskulare adverse.<sup>189</sup>



Në studim paraqitet shoqërimi i IKK tek pacientët me sëmundjen e diabetit nën insulinoterapi dhe ata pa insulinoterapi, nga ku evidentohet se prevalenca e IKK midis pacientëve nën insulinoterapi është pothuajse e njëjtë krahasuar me subjektet pa IKK (49.3% vs. 50.7% respektivisht), dhe ky ndryshim nuk shfaq lidhje statistikore sinjifikante (P=0.190).

### **Lidhja midis diabetikëve nën insulinoterapi dhe SAK**

Nga ana tjetër në studim, paraqitet shoqërimi i sëmundjes së diabetit midis pacientëve me insulinoterapi dhe SAK nga ku evidentohet se prevalenca e SAK midis pacientëve nën insulinoterapi është në mënyrë sinjifikante më e ulët krahasuar me subjektet pa insulinoterapi (36.8% vs. 63.2% respektivisht, P=0.034).

Këto të dhëna përkojnë edhe me gjetjet në studimet ndërkombetare, ku nuk është parë ndonjë përfitim por as ndonjë risk lidhur me eventet kardiale makrovaskulare, tek pacientët me DM2 që përdorin insulinoterapi.

Kombinimi i agjentëve oralë me terapinë me insulin glarginë, nuk duket se redukton riskun kardiovaskular, krahasuar me monoterapinë orale, gjetje ëto të pasqyruara në studimin ‘ Outcome Reduction ëith Initial Glargine Intervention (ORIGIN)’. Në këtë studim rreth 12,500 pacientë me risk kardiovaskular dhe Dm2 ose prediabet iu nënshtruan në mënyrë rastësore, marrjes së një doze glarginë në darkë ose terapisë standarte. Rreth 60% e pacientëve me DM2 të njohur përdorën antidiabetikë oralë( kryesisht metforminë ose sylphanylurea). Glargina u titrua që të arrinte targetin e glicemisë esëll <95mg/dl (5.3 mmol/L). pas një ndjekjeje mesatare rreth 6 vjet, mesatarja e glicemisë esëll ishte 94 dhe 123 mg/dl ( 5.2 dhe 6.8mmol/L) respektivisht. Norma e incidenteve kardiovaskulare ishte e ngjashme sin ë grupin me glarginë ashtu edhe në grupin standard( 2.94 dhe 2.85 për 100 persona/vit, respektivisht). Vetëm 11% e pacientëve morën insulin në grupin standard. Vlerat e HbA1C ishin të ngjashme në fillim (6.4%) dhe në fund të studimit (6.2 dhe 6.5%). Afërsisht 60% e pacientëve në të dy grupet u trajtuan me statina, dhe 75% me ACE-I ose ARB.<sup>182</sup>

### **Diferencat gjinore tek pacientët me DM2 dhe SAK**

Në studimin tonë rezultoi se prevalenca e SAK është më e lartë tek meshkujt (76.1%) në krahasim me femrat (56.9%), dhe ky ndryshim është statistikisht sinjifikativ (P<0.01).

Gjithashru, vihet re që prevalenca e diabetit është më e lartë tek subjektet femra (81.9%) në krahasim me meshkujt, por ky ndryshim nuk është statistikisht sinjifikativ (P=0.093).

Rëndësia e lidhjes midis DM2 dhe SAK është ilustruar nga gjetjet në studimin “Framingham Heart Study and the Multiple Risk Factor Intervention Trial” (MRFIT)<sup>243</sup>. Në studimin “Framingham Heart”, prania e diabetit e dyfishonte riskun kardiovaskular të lidhur me moshën tek meshkujt dhe e trefishonte tek femrat.

Observime të ngjashme kanë dalë edhe nga studimi “MRFIT”.Midis 5163 meshkujve që raportonin se mjekoheshin për diabet ( kryesisht tip2), 9.7 % vdiqën nga sëmundja

kardiovaskulare për një periudhë 12 vjecare, kurse vdekjet kardiovaskulare tek 342.1815 meshkuj që nuk merrnin mjekim për diabet ishin 2.6%. Diferenca e vëzhguar ishte independente nga mosha, grupi etnik, niveli i kolesterolit, hipertensioni dhe duhanpirja<sup>243</sup>.

DM2 është një prediktor i rëndësishëm i riskut dhe prognozës së SAK tek femrat dhe meshkujt. Risku i SAK është më i madh tek femrat sesa tek meshkujt me DM2.<sup>178</sup> Në një studim të gjërë (n = 471,998) në popullsi me moshë të mesme që jetonin në UK pa SAK, u pa që diabeti (tip 1 dhe 2) ishte i lidhur në mënyrë sinjifikante me IM më shumë tek femrat sesa tek meshkujt.<sup>167</sup> Krahasuar me personat pa diabet, ata me DM2 kishin një risk të rritur të IM, ku HR ishte 1.96 (95% CI 1.60-2.41) tek femrat, dhe 1.33 (95% CI 1.18-1.51) tek meshkujt.

Meshkujt kanë një risk më të rritur për të zhvilluar sëmundje të arterieve koronare. Studime të popullatave të ndryshme kanë evidentuar që gjinia mashkullore ka një risk më të lartë për të bërë SAK dhe mortalitet më të lartë kardivaskular.<sup>179</sup> Midis 31.000 pacientëve nga studimi "ONTARGET dhe TRANSCEND", popullsia prej (9378 femrash dhe 22,168 meshkujsh) që u ndoqën për një periudhë 56 mujore, femrat kishin një risk rreth 20% më të ulët sesa meshkujt përsa i përket endpoineteve kardiovaskulare duke përfshirë edhe vdekjen kardiovaskulare (e axhustuar RR 0.81, 95% CI 0.76-0.87), IM (e axhustuar RR 0.78, 95% CI 0.68-0.89) dhe një endpoint i kombinuar për vdekje, Insult, IM dhe hospitalizime të IKK (i axhustuar RR 0.81, 95% CI 0.76-0.87)

Tek femrat në premenopauzë, manifestimet serioze të SAK, të tilla si IM dhe vdekja e papritur, janë të rralla.<sup>177</sup> Kurse tek femrat në postmenopauzë, incidenca dhe severiteti i SAK rritet rreth 3 herë. Kjo mund të shpjegohet pjesërisht nga një profil kardimetabolik më i dëmshëm duke përfshirë obezitetin, hipertensionin dhe dislipideminë në gratë me diabet.<sup>251</sup>

Gjithashtu në studim, jepen detaje mbi lidhjen e diabetit melitus tip 2 me gjininë, SAK dhe IKK-në, ku raportohet që të ketë evidencë të një ndryshimi sinjifikativ gjinor: OR=2.34, 95%CI=1.28-4.25, P=0.006. Pra, tek meshkujt gjasat e insuficiencës kardiake janë rreth 2.3 herë më të larta tek subjektet me diabet dhe SAK në krahasim me femrat

Kjo e dhënë nuk përputhet me studimet e mësipërme ku është parë që femrat janë ato që preken më shumë ndërkohë që në studim u pa një numër më i madh i meshkujve sesa i femrave.

Kjo ndoshta për arsye të numrit më të madh të meshkujve të marrë në studim gjë që mund të ketë afektuar rezultatin e dhënë apo mund të jenë faktorë të tjerë të implikuar sic janë faktorët e modifikueshëm si duhanpirja apo alkooli që rëndojnë IKK tek meshkujt gjë që ka bërë që numri i tyre të predominojnë. Gjithashtu duke marrë në konsideratë që meshkujt janë më të prekur nga SAK sesa femrat dhe një nga precipitorët madhorë në IKK është ishemia miokardiale, gjë që ka rezultuar në të dhënat e mësipërme të marra nga studimi. Femrat nga ana tjetër mendohet se kërkojnë ndihmë mjeksore me vonë sesa meshkujt në ëcurinë e sëmundjes, e dhënë kjo që mund të ketë ndikuar në rezultate.

## **Dallimet e grup-moshës tek pacientët me DM2 dhe SAK**

Nga rezultatet shihet shoqërimi i sëmundjes së diabetit midis pacientëve me SAK dhe grup-moshës së pacientëve të përfshirë në studim nga ku ka evidencë të një lidhje sinjifikante statistikore ( $P=0.028$ ) me grup-moshën më të madhe mbi 80 vjeç (100%). Situata e kundërt raportohet ( $P=0.177$ ) tek subjektet pa SAK, në të cilët prevalenca e diabetit është më e lartë në grup-moshën mbi 80 vjeç por pa lidhje të rëndësishme statistikore.

Mosha është një faktor i pamodifikueshëm rrisht për zhvillimin e SAK. Në një studim kohort prej 3.6 milion individëve me moshë mbi 40 vjeç që iu nënshtruan vetë-ekzaminimeve për depistim të SAK, prevalenca e cdo sëmundjeje vaskulare rritej në mënyrë sinjifikative për cdo dekadë jete, si tek femrat ashtu edhe tek meshkujt.<sup>257</sup>

Mosha gjithashtu ndikon në zhvillimin e SKV. Në një studim kohort të më shumë se 3.6 milion individëve të moshës mbi 40 vjeç, të cilët iu nënshtruan depistimit individual për SKV ( indeksi anke-brakial, eko dopler e karotideve, eko abdominale), u pa që prevalenca e cdo sëmundjeje vaskulare rritej në mënyrë sinjifikante pëe cdo dekadë jete.

2% në 40-50 vjeç

3.5 % në 51-60 vjeç

7.1 % në 61-70 vjeç

13 % në 71-80 vjeç

22% në 81-90 vjeç

32,5% në 91-100vjeç

Pas axhustimit për faktorët tradicionalë të riskut, cdo dekadë jete ishte e lidhur me një risk pothuajse dyfish më të lartë për sëmundje vaskulare ( OD për dekadë jete ishte 2.14, 1.80, 2.33 përta i përket sëmundjes së arterieve periferike, stenoza e karotide dhe aneurizmit të aortës abdominale)<sup>259</sup>

## **Lidhja midis të dhënave socio-demografike tek DM2 dhe SAK**

Në rezultatet tona paraqen vlerësimet nga analiza e regresionit logjistik binar bruto (të paaxhustuar). Në modelet bruto, DM2 është i lidhur në mënyrë sinjifikante me moshën më të vjetër ( $OR=14.1$ , 95%  $CI=10.1-19.6$ ), nivelin arsimor të ulët ( $OR=3.5$ , 95%  $CI=2.7-4.6$ ), me statusin e pensionit ( $OR=7.6$ , 95%  $CI=5.8-10.05$ ) dhe me gjininë (meshkuj përkundërt femrave) ( $OR=2.3$ , 95%  $CI=0.94-1.4$ )

Pas axhustimit të njëkohshëm për të gjitha karakteristikat socio-demografike, kishte ende të dhëna të një lidhje shumë të fortë midis DM2 dhe moshës më të vjetër të pjesëmarrësve në studim ( $OR=6.6$ , 95%  $CI=3.8-11.6$ ).

Nga ana tjetër, nuk evidentohet lidhje sinjifikante statistikore me gjininë, ose nivelin arsimor, por një lidhje e fortë me statusin e pensionit: (OR=2.9, 95% CI=1.84-4.72).

Përsa i përket studimit tonë, grupmosha me numrin më të madh të rasteve me SKV dhe DM2 është 60-79 vjeç. Në vend të dytë grupmosha 40-59 vjeç dhe grupmosha mbi 80 vjeç ka dhe numrin më të vogël të rasteve të analizuar në këtë punim. Edhe në ndarjen sipas grupmoshës dhe pranisë së SKV dhe DM2 nuk u vu re lidhje sinjifikante ndërmjet tyre vlera e  $p > 0.05$ .

#### Raca/etnia

Sipas King dhe Rewers, ekziston një gamë e gjerë prevalencash përsa i përket sëmundjes së diabetit në grupe të ndryshme etnike kudo në botë. Ato luhaten nga nivele shumë të ulëta prej rreth 1% në disa popullata (siç janë fiset e indianëve Mapuche ose kinezët që jetojnë në zonat rurale), deri në nivele jashtëzakonisht të larta (siç janë popullatat që gjendet në Naurua dhe Pima Indians në Arizona). Një pjesë e kësaj ndryshueshmërie etnike mund t'i atribuohet faktorëve jo-gjenetikë mjedisorë dhe kulturorë.<sup>132</sup>

Tashmë në punime të ndryshme është dokumentuar mjaft mirë që ka dallime të thella racore në mesin e atyre që preken dhe vdesin nga sëmundjet kardiovaskulare. Sipas Kurian dhe Cardarelli, në popullata me etnicitet dhe raca të ndryshme janë vënë re ndryshime joproportionale përsa ju përket SKV.<sup>132</sup> Në mesin e të gjitha grupeve etnike në SHBA, rracat e zezë (zezakët) vazhdojnë të kenë barrën më të madhe të mortalitetit përsa i përket sëmundjeve koronare të zemrës, pavarësisht se në mesin e popullatës së përgjithshme vihet re një rënie e përgjithshme e vdekshmërisë së lidhur me këto problem. Pacientët e zinj gjithashtu kanë një përhapje më të lartë të faktorëve të rrezikut SKV (p.sh. diabet, hipertension, hiperlipidemi dhe obezitet) sesa pacientët e bardhë. Kjo mospërputhje e vazhdueshme ka detyruar studjuesit të shohin përtej faktorëve tradicional të rrezikut për SKV ndaj faktorëve të rrezikut psikosocial në një përpjekje për të kuptuar më mirë dhe për të ofruar zgjidhje për çështjen<sup>131</sup>. Stresi psikologjik individual është shfaqur si një faktor rreziku jo-traditional i SKV i cili, kohët e fundit po merr shumë vëmendje. Ekziston një interes në rritje për të shpjeguar se si ekspozimi kronik ndaj diskriminimit racor/etnik (një stres psiko-social), kontribuon në mosvlerësimin e sëmundjeve kardiovaskulare. Të kuptuarit më mirë si dhe ndërgjegjësimi ndaj pabarazisë së faktorëve të rrezikut për SKV sipas racës dhe përkatësisë etnike mund të ndihmojnë mjekët dhe profesionistët e shëndetit publik që të zhvillojnë ndërhyrje kulturore të ndjeshme, programe parandalimi dhe shërbime që synojnë veçanërisht uljen e barrës së rrezikut në secilën prej këtyre popullatave. Megjithatë, vëzhgimi se prevalenca e sëmundjes ndryshon ndjeshëm mes grupeve etnike që ndajnë të njëjtin mjedis, mbështet hipotezën se faktorët gjenetikë kontribuojnë në predispozitën e sëmundjes.<sup>132</sup>

Në studimin tonë u gjet një lidhje e fortë sinjifikante përsa i përket SKV dhe racave vlera  $p=0.03$ , ndërsa për DM2 dhe racave nuk rezultoi një lidhje sinjifikante vlera e  $p > 0.05$ .

#### **Korelacioni midis niveli socio-ekonomik tek pacientët diabetkë dhe SAK**

Në shtetet me të ardhura të larta, statusi socio-ekonomik është i lidhur me një rritje të riskut kardiovaskular. Nëse kjo gjetje aplikohet edhe në vendet me të ardhura të mesme dhe të ulura ( ku bën pjesë edhe vendi ynë) të cilat kanë dhe barrën më të lartë të sëmundjeve kardiovaskulare, rezultatet e studimeve aktuale janë jokonsistente. U pa se niveli i ulët i edukimit krahasuar me nivelin e të ardhurave, lidhej me mortalitet dhe morbiditet më të lartë kardiovaskular. Kjo lidhje ishte më e fuqishme në shtetet me të ardhura të ulta, më pak evidente në shtetet me të ardhura të mesme dhe akoma më pak evidente në vendet me të ardhura të larta.<sup>47</sup>.

Në studim u vu re se personat me nivel arsimimi të mesëm kishin një incidencë më të lartë për të zhvilluar DM2 dhe SKV/SAK në krahasim me personat me nivel arsimimi 8-vjecar apo të lartë.

Kjo për shkak se faktorët e tjerë të modifikueshëm si dieta, aktiviteti fizik, vëndbanimi apo stresi emocional mund të jenë më pak të mirëkontrolluar në këtë kategori.

Përsa i përket nivelit të punësimit, në studimin tonë u vu re një incidencë më e lartë e DM2 dhe SKV tek personat në kategorinë “ pension “(e lidhur kjo me moshën ) pasuar nga kategoria i papunë” e lidhur kjo me nivelin e lartë të stresit psiko-emocional në këtë kategori, pasuar nga kategoria “i punësuar” “dhe “invalid”

Sipas studimeve të shumta është parë një lidhje e rëndësishme midis nivelit arsimor dhe statusit të punësimit por kjo duhet parë në korelacion edhe me faktorë të tjerë të pamodifikueshem sic janë mosha, gjinia, raca, herediteti familjar etj.

Gjithashtu ,studimi ynë paraqet edhe rezultatin e numrit të përgjithshëm të sëmundjeve të pranishme tek pacientët e përfshirë në studim sipas pranisë së sëmundjes së diabetit tip 2 (Diabet JO kundrejt Diabet PO).

Vlera mesatare e numrit të përgjithshëm të sëmundjeve të pranishme tek pacientët e përfshirë në studim ishte më e lartë tek pacientët me diabet tip 2 në krahasim me pacientët pa diabet (2.87 vs. 3.12, përkatësisht, P=0.035) (Tabela 26 – modeli 1).

Pak a shumë të njëjtat rezultate ishin evidente pas kontrollit (axhustimit) për efektin e moshës së pacientëve (modeli 2) dhe pas kontrollit (axhustimit) shtesë për efektin e gjinisë së pacientëve (modeli 3).

Kontrolli (axhustimi) i mëtejshëm për nivelin e edukimit, i theksoi disi ndryshimet e vlerave mesatare të rezultatit të sëmundjeve të pranishme mes pacientëve të sëmurë me diabet tip 2 kundrejt pacientëve të cilët nuk kishin diabet (modeli 4).

Së fundi, pas kontrollit të mëtejshëm për gjendjen e punësimit (modeli 5), kishte evidencë të një vlere mesatare sinjifikativisht më të lartë të rezultatit të pranisë së shumë sëmundjeve tek pacientët e sëmurë me diabet kundrejt pacientëve të cilët nuk kishin diabet tip2 (2.92 vs. 3.22, përkatësisht, P=0.048)

Rangu i rezultatit të përgjithshëm të sëmundjeve kardiovaskulare të pacientëve ishte nga 1 (vetëm një sëmundje të pranishme) deri në 6 (pacientë me numrin më të madh të sëmundjeve të pranishme).

## **5.KONKLUZIONE**

Nga të dhënat e përftuara nga studimi u konkludua se:

Prevalenca e dislipidemisë është sinjifikisht më e lartë tek pacientët që vuajnë nga DM2 dhe SAK, sesa tek pacientët me DM2 por pa SAK, duke theksuar rolin e dislipidemisë si faktor madhor risku si për DM2 ashtu edhe për evente kardiale.

DM2 është faktor madhor risku për SAK, dhe graviteti i sëmundjes së arterieve koronare është i lidhur ngushtësisht me nivelin e kontrollit glicemik (glicemisë 2 orë pas ushqimit dhe nivelin e HbA1C), nga ku treguesi më i mirë i lidhjes midis gravitetit të SAK dhe kontrollit glicemik rezultoi glycemia 2 orë pas ngrënies.

Prevalenca e HTA është më e lartë tek diabetikët në krahasim me jodiabetikët.

IKK dhe DM2 duket se ndikojnë në prevalencën e njëra-tjetres në mënyrë të pavarur, dhe disfunzioni diastolik është një e dhënë e rëndësishme në evolucionin e IKK tek diabetikët.

Obeziteti (BMI, perimetri abdominal dhe i vitheve) është faktor i rëndësishëm risku për diabet melitus tip 2, SAK, HTA dhe IKK.

Në studim shihet se midis subjekteve me diabet të përfshirë në studim, evidentohet një lidhje statistikore në kufinjtë e sinjifikancës me mbipeshën dhe obezitetin, ku pothuajse 75.2% e subjekteve me diabet janë mbipeshë dhe 72.1% janë obezë.

Perimetri abdominal është në mënyrë sinjifikante më i madh midis pacientëve më gradën e tretë të sëmundjes së arterieve koronare dhe pacientëve të diagnostikuar me Trunk komun, krahasuar me statet e tjera të sëmundjes. Nga ana tjetër, perimetri i vitheve është në mënyrë shumë sinjifikante më i madh midis pacientëve më gradën e tretë të sëmundjes së arterieve koronare dhe pacientëve të diagnostikuar me Trunk komun, krahasuar me statet e tjera të sëmundjes.

Duhanpirja lidhet me risk të shtuar për SAK tek pacientët diabetikë tip 2, lënia e duhanit ka efekte pozitive duke u lidhur me reduktim të riskut KV.

Aktiviteti fizik lidhet në mënyrë të zhdrejtë me sëmundshmërinë tek diabetikët tip 2 me SAK.

Insulinoiterapia nuk u pa të kishte ndonjë rol si në prevenim ashtu edhe në rritje të riskut për evente kardiale, krahasuar kjo me terapinë orale hipoglicemiate tek diabetikët.

Diferencat gjinore janë sinjifikisht të rëndësishme në pacientët me SAK dhe DM2.

Në studimin tonë rezultoi se prevalenca e SAK është më e lartë tek meshkujt në krahasim me femrat (56.9%), dhe ky ndryshim është statistikisht sinjifikativ.

Gjithashru, vihet re që prevalenca e diabetit është më e lartë tek subjektet femra në krahasim me meshkujt, por ky ndryshim nuk është statistikisht sinjifikativ.

Gjithashtu në studim, jepen detaje mbi lidhjen e DM2 me gjininë, SAK dhe IKK-në, ku raportohet që të ketë evidencë të një ndryshimi sinjifikativ gjinor. Pra, tek meshkujt gjasat e insuficiencës kardiale janë rreth 2.3 herë më të larta tek subjektet me diabet dhe SAK në krahasim me femrat.

Nga rezultatet shihet shoqërimi i sëmundjes së diabetit midis pacientëve me SAK dhe grup-moshës së pacientëve të përfshirë në studim nga ku ka evidencë të një lidhje sinjifikante statistikore me grup-moshën më të madhe mbi 80 vjeç.

Pas axhustimit të njëkohshëm për të gjitha karakteristikat socio-demografike, kishte ende të dhëna të një lidhje shumë të fortë midis DM2 dhe moshës më të vjetër të pjesëmarrësve në studim.

Nga ana tjetër, nuk evidentohet lidhje sinjifikante statistikore me gjininë, ose nivelin arsimor, por një lidhje e fortë me statusin e pensionit.

Përsa i përket studimit tonë, grupmosha me numrin më të madh të rasteve me SKV dhe DM2 është 60-79 vjeç. Në vend të dytë grupmosha 40-59 vjeç dhe grupmosha mbi 80 vjeç ka dhe numrin më të vogël të rasteve të analizuar në këtë punim. Edhe në ndarjen sipas grupmoshës dhe pranisë së SKV dhe DM2 nuk u vu re lidhje sinjifikante ndërmjet tyre vlera e  $p > 0.05$ .

Në studimin tonë u gjet një lidhje e fortë sinjifikante përsa i përket SKV dhe racave, ndërsa për DM2 dhe racave nuk rezultoi një lidhje sinjifikante.

Në studim u vu re se personat me nivel arsimimi të mesëm kishin një incidencë më të lartë për të zhvilluar DM2 dhe SKV/SAK në krahasim me personat me nivel arsimimi 8-vjecar apo të lartë.

Përsa i përket nivelit të punësimit, në studimin tonë u vu re një incidencë më e lartë e DM2 dhe SKV tek personat në kategorinë “pension (e lidhur kjo me moshën) pasuar nga kategoria i papunë” e lidhur kjo me nivelin e lartë të stresit psiko-emocional në këtë kategori, pasuar nga kategoria “i punësuar” dhe “invalid”

## 6.REKOMANDIME

Kontrolli i mirë glicemik me përjasje individuale rekomandohet te të gjithë të sëmurët diabetikë tip 2 me sëmundje kardiovaskulare për të parandaluar komplikacionet makrovaskulare.

Depistimi për hipergliceminë dhe riskun kardiovaskular duhet të bëhet vetëm në personat me risk të rritur. Gjithashtu ka një interes të rritur për të identifikuar popullatën me IGT pasi dihet që shumica e tyre do progresojnë në DM2 dhe ky progresion mund të vonohet me modifikimet e stilit të jetesës.

Rekomandohet menaxhimi i mirë i te gjithë faktorëve të modifikueshëm që ndikojnë në rritjen e riskut për evente kardiovaskulare tek personat me DM2 si:

- mjekimi i dilipidemisë për prevenim primar apo sekondar;
- mbajtja e shifrave të presionit arterial brënda shifrave të rekomanduara;
- modifikimi i stilit të jetës me rënie në peshë (për personat mbi peshë dhe obezë), lënia e duhanit, dieta e shëndetshme dhe aktiviteti fizik.

Kështu, lënia e duhanit me këshillim të strukturuar rekomandohet tek të gjithë te sëmurët me DM2/IGT apo SKV.

Rekomandohet që në parandalimin e DM2 dhe kontrollin e mire tek diabetikët, marrja e yndyrnave totale duhet të jetë <35%, e yndyrnave të saturuara <10%, dhe acideve yndyrore të monosaturuara >10% e energjisë totale. Rekomandohet që marrja dietike e fibrave duhet të jetë >40g/ditë (ose 20g/1000Kcal/ditë) në parandalimin dhe kontrollin e DM2.

Rekomandohet regjim dietetik me reduktim të marrjes së energjive për te ulur peshën e tepërt trupore në DM2.

Aktiviteti fiziki moderuar apo i fortë >150min/javë rekomandohet për prevenim apo kontroll të DM2, dhe prevenim të sëmundjes kardiovaskulare në DM2. Ushtrimet aerobike dhe të rezistencës janë të rekomanduara në prevenimin dhe kontrollin e DM2, por më e mira është kombinimi i të dyjave.



## Referencat

1. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>.
2. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no. 99.2.  
[http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who\\_ncd\\_ncs\\_99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf)
3. World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia 2006 [http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf)
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183–1197.
5. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160–3167.
6. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 Suppl 1: S64–71.
7. World Health Organization (WHO), Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus 2011 [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2011/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html)
8. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S62–69.
9. Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Pinol JL, et al. Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA(1c) criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population. *Diabet Med* 2011; 28:1234–1237.

10. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, et al. HbA (1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet Med* 2011; 28:36–42.
11. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46:3–19.
12. Mari A, Tura A, Natali A, Laville M, et al. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia* 2010; 53:749–756.
13. Lars R, Peter J, et al, *European Heart Journal* (2013) 34, 3038-3052  
doi:10.1093/eurheartj/eh108
14. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F, Nijpels G, et al. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:590–596.
15. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RBSr., Wilson PW. Fasting and post challenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1845–1850.
16. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26:61–69.
17. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991; 265:627–631.
18. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, et al. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004; 27:2898–2904.
19. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1413–1418.
20. Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28:323–333.
21. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 2011; 54:3003–3006.
22. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, et al. DM. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 2008; 31:1991–1996.

23. Saaristo TE, Barengo NC, Korpi-Hyovalti E, Oksa H, et al. High prevalence of obesity, central obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population. *BMC Public Health* 2008; 8:423.
24. Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A, Borch-Johnsen K, Narayan KM. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:874–882.
25. Folsom AR, Chambless LE, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities' study. *Arch Intern Med* 2006; 166:1368–1373.
26. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowwler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
27. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJ, Mensink M, Saris EH, Blaak EE. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. *Diabet Med* 2008;25:597–605.
28. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation end product accumulation. *Diabetologia* 2004; 47:1324–1330.
29. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–426.
30. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, van der Schouë YT, et.al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ* 2012;345: e5900.
31. Gaede P, Hildebrandt P, et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 2005;48:156–163.
32. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009; 41:86–97.
33. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, et.al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–1701.
34. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F,et.al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18:393–398.
35. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365:1333.

36. Anand DV, Lim E, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006; 27:713–721.
37. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43:1066.
38. Robertson RP. Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. *J Lab Clin Med* 1995; 125:560.
39. Li Y, Xu W, Liao Z et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27:2597.
40. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N Engl J Med* 2007; 356:213–215.
41. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, et al. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care* 2005; 28:1599.
42. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173.
43. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *J Clin Invest* 1992; 89:701.
44. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:917.
45. Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, et al. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell* 2005; 123:1307.
46. Thorens B. A toggle for type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2006; 354:1636.
47. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD et al. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med* 2007; 13:340.
48. Moran A, Zhang HJ, Olson LK, et al. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest* 1997; 99:534.
49. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:664.
50. Kahn SE, Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1725.

- 51 Røder ME, Dinesen B, Hartling SG, et al. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:609.
52. Westermark P, Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide--a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia* 1992; 35:297.
53. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3629.
54. Bell GI, Froguel P, Nishi S, et al. Mutations of the human glucokinase gene and diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4:86.
55. Bennett, PH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus, Rifkin, H, Porte, D Jr (Eds), Elsevier, New York 1990. p.363.
56. Merino J, Udler MS, Leong A, Meigs JB. A Decade of Genetic and Metabolomic Contributions to Type 2 Diabetes Risk Prediction. *Curr Diab Rep* 2017; 17:135.
57. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445:881.
58. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of Biomedical Research, Saxena R, Voight BF et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007; 316:1331.
59. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316:1341.
60. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007; 316:1336.
61. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:770.
62. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321:337.
63. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2008; 40:1092.
64. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010; 42:579.
65. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; 38:320.
66. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2007; 117:2155.
67. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:697.

68. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke ËL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997; 17:138.
69. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999; 104: R33.
70. Hart AW, Baeza N, Apelqvist A, Edlund H. Attenuation of FGF signaling in mouse beta-cells leads to diabetes. *Nature* 2000; 408:864.
71. Hani EH, Stoffers DA, Chèvre JC, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:R41.
72. Rosengren AH, Jokubka R, Tojjar D, et al. Overexpression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes. *Science* 2010; 327:217.
73. Gribble FM. Alpha2A-adrenergic receptors and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 362:361.
74. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:938.
75. Kido Y, Burks DJ, Withers D, et al. Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1, and IRS-2. *J Clin Invest* 2000; 105:199.
76. McCulloch DK, Kahn SE, Schwartz MË, et al. Effect of nicotinic acid-induced insulin resistance on pancreatic B cell function in normal and streptozocin-treated baboons. *J Clin Invest* 1991; 87:1395.
77. Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, et al. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38:1213.
78. Seldin MF, Mott D, Bhat D, et al. Glycogen synthase: a putative locus for diet-induced hyperglycemia. *J Clin Invest* 1994; 94:269.
79. Groop LC, Kankuri M, Schalin-Jäntti C, et al. Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:10.
80. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384:455.
81. Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996; 384:458.
82. Ji L, Malecki M, Warram JH, et al. New susceptibility locus for NIDDM is localized to human chromosome 20q. *Diabetes* 1997; 46:876.
83. Mahtani MM, Widén E, Lehto M, et al. Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families. *Nat Genet* 1996; 14:90.

84. Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998; 391:900.
85. Hennige AM, Burks DJ, Ozcan U, et al. Upregulation of insulin receptor substrate-2 in pancreatic beta cells prevents diabetes. *J Clin Invest* 2003; 112:1521.
86. Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, et al. Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in beta cells and the hypothalamus. *J Clin Invest* 2004; 114:917.
87. Lin X, Taguchi A, Park S, et al. Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in beta cells and brain causes obesity and diabetes. *J Clin Invest* 2004; 114:908.
88. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 333:343.
89. Widén E, Lehto M, Kanninen T, et al. Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 1995; 333:348.
90. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20:284.
91. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, et al. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010; 171:645.
92. Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 1996; 13:161.
93. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000; 26:163.
94. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 98:894–898.
95. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012; 126:753–767.
96. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis *Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318–1327.
97. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113:1888–1904.

98. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414(6865):799–806
99. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997; 96:25–28.
100. Paneni F, Mocharla P, Akhmedov A, et.al. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66(Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. *Circulation Research* 2012; 111:278–289.
101. Cosentino F, Eto M, De Paolis P et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2003; 107:1017–1023.
102. Camici GG, Schiavoni M, Francia P, et al. Genetic deletion of p66(Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:5217–5222.3084 ESC Guidelines Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on December 18, 2015103. Cosentino F, Francia P, Camici GG, et.al. Final common molecular pathways of aging and cardiovascular disease: role of the p66Shc prot. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(4):622–628.
104. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:410–415.
105. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance and roles of inflammation: mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:1771–1776.
106. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262:157–172.
107. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011; 123:798–813.
108. Jarajapu YP, Grant MB. The promise of cell-based therapies for diabetic complications: challenges and solutions. *Circ Res* 2010; 106:854–869.
109. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol* 2008; 102:5L–9L.



110. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010; 121:110–122.
111. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the EuroHeart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007; 93:72–77.
112. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1225–1236.
113. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51:679–689.
114. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31:2144–2150.
115. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, Dennis AL, et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes* 2011; 60:47–55.
116. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1995; 96:1261.
117. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420:333.
118. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116:1793.
119. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17:179.
120. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Loë-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities' study. *Diabetes* 2003; 52:1799.
121. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327.
122. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, et al. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:455.
123. De Rekeneire N, Peila R, Ding J, et al. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care* 2006; 29:1902.
124. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005; 54:1566.

125. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640–1645.
126. Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol* 2013; 167:342.
127. Gregg EE, Gerzoff RB, Caspersen CJ, et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003; 163:1440.
128. Julien J. Cardiac complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1997;11:123-30.
129. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/>. Last accessed on February 18, 2014.
130. Aguilar D, Solomon SD, Køber L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 110:1572.
131. Albert MA, Slopen N, Williams DR. Cumulative psychological stress and cardiovascular disease risk: a focused review with consideration of black-white disparities. *Curr Cardiovasc Risk Rep.*2013;7(5):318-325.
132. Cheng YJ, Kanaya AM, Araneta MRG, et al. Prevalence of Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2011-2016. *JAMA* 2019; 322:2389.
133. Van Belle E, Périé M, Braune D, et al. Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:410-7.
134. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, 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. *Eur Heart J* 2004;25:1880–1890.
135. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27:2969–2974.
136. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25:1990–1997.
137. Meisinger C, Heier M, von Scheidt W, et al. Specific short and long-term mortality in diabetic versus nondiabetic patients with incident acute myocardial infarction in the

reperfusion era (the MONICA/KORAMyocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2010; 106:1680–1684.

138. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327–1334.

139. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, et al. Diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2770–2776.

140. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation* 2008; 117:2172–2177.

141. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104:178–188.

142. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403.

143. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309.

144. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, et al. Trends in hypertension management in Type I diabetes across Europe, 1989/1990–1997/1999. *Diabetologia* 2002; 45:1362–1371.

145. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 2011; 20:348–354.

146. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens* 2009; 27:441–451.

147. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens Suppl* 2003; 21:S25–30.

148. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229–234.

149. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:703–713.

150. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575–1585.

151. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients

with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.

152. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1565–1576.

153. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34:2159–2219.

154. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106:2085.

155. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010; 105:373-377.

156. Seferovic Mitrovic JP, Seferovic PM, Vujisic Tesic B et al. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2012; 156:219-221.

157. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population –based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005; 28:612-616.

158. 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.

159. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53:45-51.

160. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161:996-1002.

161. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003; 26:855-860.

162. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance>.

163. MacDonald MR, Petrie MC, Haëkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJ. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29:1224-1240.

164. Christina Voulgari Dimitrios Papadogiannis Nicholas Tentolouris, *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 883–903. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies.
165. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1943-1949.
166. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiolog* 2009; 10:165-193.
167. Meisinger C, Heier M, von Scheidt W, Kirchberger I, Hormann A, Kuch B. Gender-Specific short and long-term mortality in diabetic versus nondiabetic patients with incident acute myocardial infarction in the reperfusion era (the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2010; 106:1680-1684.
168. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:914-922.
169. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005; 149:159-167.
170. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Hildebrandt P, Kober L, Torp-Pedersen C. 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.
171. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110:2618-2626.
172. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370–2375.
173. Muhammad Asrat et al. Diabetic cardiomyopathy—What do we know about it? *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 2013, 3, 26-32
174. Levy S, Maarek M, Coumel P et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999; 99:3028–3035.
175. Du X, Ninomiya T, de Galan B et al Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009; 30:1128–1135.

176. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114: e385–e484.
177. Maisch, B., Alter, P. and Pankuweit, S. (2011) Diabetic cardiomyopathy—Fact or fiction? *Herz*, 36, 102-115. doi:10.1007/s00059-011-3429-4
178. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, et al. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1413.
179. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333:677.
180. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Clin Sci*. 2004; 107:539–557.
181. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *The Quarterly Journal of Medicine* 1980; 49:95–108.
182. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319.
183. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2014; 311:2315.
184. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52:42–45
185. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329:977–986.
186. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837–853.
187. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:854–865.

188. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
189. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018; 169:165.
190. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:2288–2298
191. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34:2237–2243.
192. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486–494.
193. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32:381–386.
194. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, et al. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care* 2011; 34:1511–1513.
195. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55:1577–1596.
196. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121–2158.
197. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24:2091–2096.
198. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health: is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005; 48:2454–2459.
199. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18:1671–1675.

200. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004–1010.
201. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376:419.
202. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577.
203. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2: S132–7.
204. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:493–503.
205. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1:415.
206. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117–125.
207. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32:1345–1361.
208. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57:267–272.
209. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875–1884.
210. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685–69
211. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781–1790.
212. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:1790–1709.
213. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556–2564.



214. Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. *Lancet* 2010; 375:700–701.
215. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97:968.
216. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008; 117:1018–1027.
217. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:920.
218. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:178–180.
219. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26:1255–1261.
220. Kloner RA, NestoRW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardio protection. *Circulation* 2008; 117:2523–2533.
221. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMIstudy): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:57–65.
222. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997; 34:248–253.
223. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:65.
224. Heller SR. Cardiac arrhythmias in hypoglycaemia. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15:461–465.
225. Alderman EL, Kip KE, WhitlowPL, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty RevascularizationInvestigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:766–7.
226. *J Assoc Physicians India*. 2014 Jul ;62(7 Suppl) :42-8.
227. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery

and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013.

228. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2503–2515.

229. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 229–234.

230. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention with Drug Eluting Stents versus Bypass Surgery for Patients with Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease: Results from the FREEDOM Trial. *Circulation* 2012.

231. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360:2176–2190.

232. ISHP, ditabotëroreediatetit, <http://diabeti-shqip.org>

233. Benjamin M Leon and Thomas M Maddox. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015 Oct 10; 6(13): 1246–1258.

234. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1353–1359.

235. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Eng J Med* 2012;366:1467–1476.

236. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care*. 2008; 31: 596–615.

237. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2373–2383.

238. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32:2922–2932.

239. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348:1329–1339.

240. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:1598–1660.

241. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable

Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341–1381.3087c ESC Guidelines Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on December 18, 2015

242. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.

243. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434.

244. Celja Bittencourt, Valderica M Piveta, Carolina SV Oliveira, et al. Association of classical risk factors and coronary artery disease in type 2 diabetic patients submitted to coronary angiography. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6: 46.

245. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11:43–50.

246. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:615–629.

247. Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2010; 31:3040–3045.

248. Borer JS, Tardif JC. Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010; 105:29–35.

249. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in theBEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:914–922.

250. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;149:159–167.

251. Lobo RA. Hormones, hormone replacement therapy, and heart disease. In: *Cardiovascular Health and Disease in Women*, Douglas PS (Ed), Saunders, Philadelphia 1993. p.153.

252. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360:752–760.

253. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.

254. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772–776.
255. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566–1575.
256. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012:1–11.
257. Yusuf S, Haëken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937.
258. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
259. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:2654–2664.
260. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847–852.
261. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14:373–394.

